

FORUM MEDYCYNY RODZINNEJ



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej



- **Elektrokardiograficzne różnicowanie częstoskurczów z szerokimi zespołami QRS — dlaczego to utopia?** **223**
Edward Koźluk
- **Inhibitory SGLT-2 — leki hipoglikemizujące, kardioprotekcyjne i nefroprotekcyjne** **239**
Marek Tałała
- **Niedobór witaminy B₁₂ u chorych długotrwale leczonych metforminą** **251**
Piotr Gajda, Katarzyna Gajda, Grzegorz Dzida
- **Funkcja tarczycy i nadnerczy w COVID-19 — perspektywa kliniczna** **257**
Agata Berlińska, Renata Świątkowska-Stodulska

Cykl *Virtual Meeting*:

Choroby Serca i Naczyń w praktyce

19 stycznia 2023 roku

16 lutego 2023 roku

2 marca 2023 roku

13 kwietnia 2023 roku

25 maja 2023 roku

29 czerwca 2023 roku

Przewodniczący Komitetu Naukowego:
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Narkiewicz



VIRTUAL MEETING

Szczegółowe informacje i rejestracja na stronie internetowej:

www.cyklchorobysercanaczyn.viamedica.pl

ORGANIZATOR

PATRONAT MEDIALNY

PARTNER

Virtual Meeting jest skierowany tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).



tvmed



22-6315.001.003

FORUM MEDYCyny RODZINNEJ



CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA MEDYCyny RODZINNEJ

Patronat Polskie Towarzystwo Lekarskie

www.journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej

Redaktor Naczelny: Prof. dr hab. n. med. Janusz Siebert (Gdańsk)

Zastępca Redaktora Naczelnego: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Jaroszyński (Lublin)

Rada Naukowa:

Prof. dr hab. n. med. Aleksander Araszkiwicz (Bydgoszcz)
Prof. dr hab. n. med. Anna Balcerska (Gdańsk)
Dr hab. n. med. Krzysztof Buczkowski, prof. UMK (Bydgoszcz)
Prof. dr hab. n. med. Sławomir Chlabicz (Białystok)
Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong (Warszawa)
Prof. dr hab. n. med. Tomasz Grodzicki (Kraków)
Prof. dr hab. n. med. Władysław Grzeszczak (Zabrze)
Płk prof. dr hab. n. med. Krzysztof Korzeniewski (Warszawa)
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Landowski (Gdańsk)
Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Narkiewicz (Gdańsk)
Prof. dr hab. n. med. Roman Nowicki (Gdańsk)
Prof. dr hab. n. med. Walenty Nyka (Gdańsk)

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opala (Katowice)
Dr hab. n. med. Anna Posadzy-Mańczyńska (Poznań)
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Raczak (Gdańsk)
Prof. dr hab. n. med. Jadwiga Roszkiewicz (Gdańsk)
Prof. dr hab. n. med. Bolesław Rutkowski (Gdańsk)
Prof. dr hab. n. med. Janusz Schabowski (Lublin)
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Szaflik (Warszawa)
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski (Poznań)
Prof. dr hab. n. med. Krystyna de Walden-Gatuszko (Gdańsk)
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Więcek (Katowice)
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Woy-Wojciechowski (Warszawa)
Andrzej Zarowski, MD, PhD (Antwerpia)

Redaktor prowadzący:

Kamila Reclaw (Gdańsk)

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji.

Forum Medycyny Rodzinnej (ISSN 1897-3590, e-ISSN 1897-7839) jest czasopismem wydawanym sześć razy w roku przez VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k. ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk, tel.: 58 320 94 94; faks: 58 320 94 60; e-mail: viamedica@viamedica.pl; <https://www.viamedica.pl/> Wersja elektroniczna czasopisma znajduje się na stronie: https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej

Adres Redakcji:

Redakcja „Forum Medycyny Rodzinnej”
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej GUMed
Międzyuczelniane Uniwersyteckie Centrum Kardiologii
ul. Dębinki 2, 80-211 Gdańsk
tel.: 58 349 15 75, tel./faks: 58 349 15 76
e-mail: kmr@gumed.edu.pl

Prenumerata: Odbiorcy indywidualni: prenumerata on-line: 120 zł. Instytucje: prenumerata on-line: 240 zł.
Zamówienia drogą elektroniczną: https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej/user/subscriptions

Reklamy: należy kontaktować się z Działem Sprzedaży VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk, tel.: 58 320 94 94; e-mail: dsk@viamedica.pl
Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

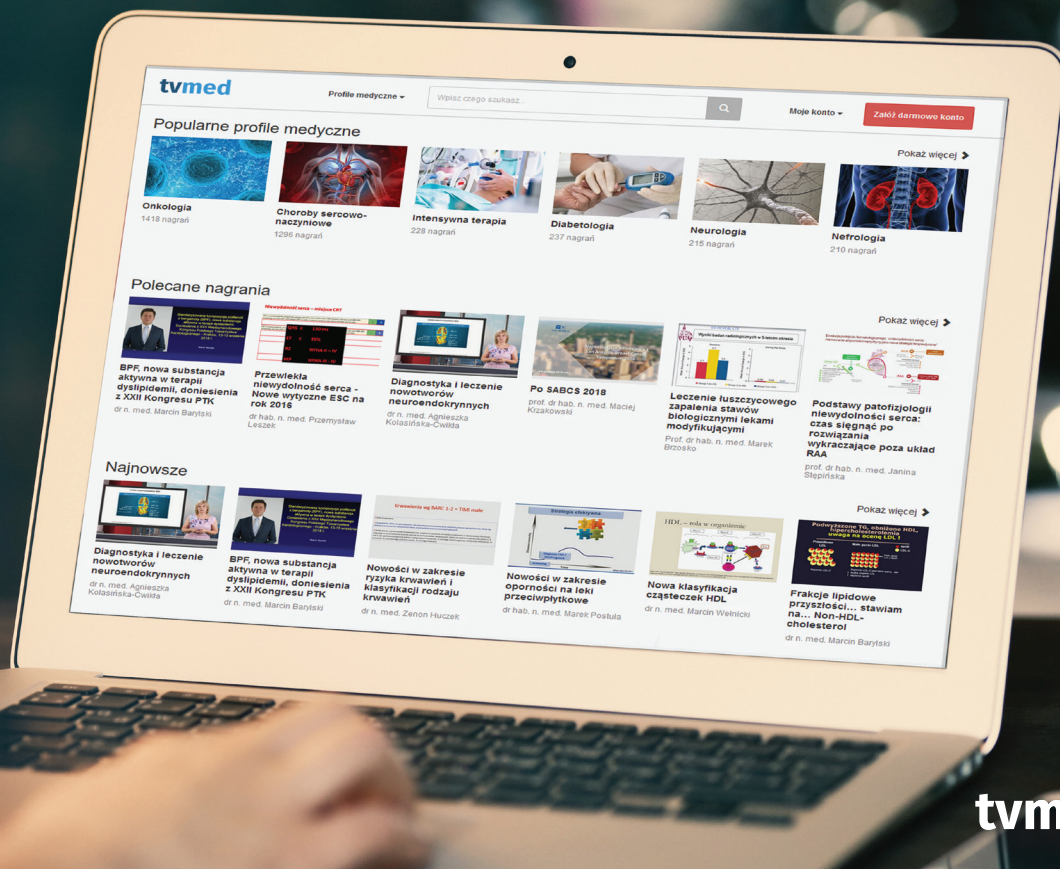
Nota prawna: https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej/about/legalNote
Czasopismo jest indeksowane w bazie *Index Copernicus* (68,43) i MEIN (40).



21-0514.006.001

Zasady edycji i informacje dla autorów zamieszczono na stronie https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej

Ilustracja na okładce: Algorytm Brugady różnicujący VT z SVT z aberracją



tvmed | OGLĄDAJ
TERAZ

MULTIMEDIALNA PLATFORMA WIEDZY MEDYCZNEJ

tvmed

- Ponad 5000 wyemitowanych nagrań
- Ponad 300 transmitowanych konferencji
- Ponad 2000 współpracujących z nami specjalistów
- Ponad 1600 godzin materiałów wideo

Dostęp do najlepszej wiedzy medycznej
w ramach jednej prostej opłaty.
Warto skorzystać już dziś!

www.tvmed.pl

Spis treści

INTERESUJĄCE PRZYPADKI KLINICZNE

Elektrokardiograficzne różnicowanie częstoskurczów z szerokimi zespołami QRS — dlaczego to utopia?

Electrocardiographic differentiation of the wide QRS tachycardias: why is it an utopia?

Edward Koźluk223

WYBRANE PROBLEMY KLINICZNE

Inhibitory SGLT-2 — leki hipoglikemizujące, kardioprotekcyjne i nefroprotektoryjne

SGLT-2 inhibitors: hypoglycemic, cardioprotective and renoprotective drugs

Marek Tałała239

Niedobór witaminy B₁₂ u chorych długotrwale leczonych metforminą

Vitamin B₁₂ deficiency in metformin treated patients

Piotr Gajda, Katarzyna Gajda, Grzegorz Dzida251

Funkcja tarczycy i nadnerczy w COVID-19 — perspektywa kliniczna

Thyroid and adrenal function in COVID-19: a clinical perspective

Agata Berlińska, Renata Świątkowska-Stodulska257

OD 30 LAT
AKTYWNIEM UCZESTNICZYMI
W ROZWOJU NAUKI
I EDUKACJI MEDYCZNEJ.



W ciągu roku wydajemy
ponad 800 publikacji



Publikujemy
blisko 50 czasopism



Organizujemy
ponad 300 konferencji
i webinarów rocznie



Udostępniamy
około 3000 godzin filmów
edukacyjnych



Prowadzimy
księgarnię medyczną
lkamed



Obsługujemy
40 serwisów internetowych,
oferujemy aplikacje mobilne



**Prof. dr hab. n. med.
Janusz Siebert**
Redaktor naczelny

Szanowni Państwo,

to już jest ostatnie wydanie „Forum Medycyny Rodzinnej” w 2022 roku.

Mijający rok był niezwykle obciążony obowiązkami lekarskimi. Jednocześnie postęp naukowy doprowadził do wprowadzenia modyfikacji terapii wielu chorób. Dzisiaj chcemy zaproponować Państwu lekturę opracowań wybranych zagadnień niosących ze sobą elementy nowości.

Doktor habilitowany Edward Koźluk, w kolejnym artykule w cyklu kardiologicznym zadaje intrygujące pytanie „Elektrokardiograficzne różnicowanie częstoskurczów z szerokimi zespołami QRS — dlaczego to utopia?”. Zapraszam do poznania odpowiedzi.

Pan profesor Marek Tałała załącza niezwykle ważne i aktualne opracowanie dotyczące inhibitorów SGLT-2. Omawia ich właściwości jako leków hipoglikemizujących, kardioprotekcyjnych i nefroprotekcyjnych.

Znakomity zespół diabetologów — Piotr Gajda, Katarzyna Gajda i Grzegorz Dzida, kierowany przez profesora Dzidę opracował problem niedoboru witaminy B₁₂ u chorych długotrwale leczonych metforminą.

Pandemia COVID-19 trwa. Wyniki i wnioski z badań nad funkcją endokrynną u pacjentów z COVID-19 prowadzonych pod kierownictwem dr hab. n. med. Renaty Świątkowskiej-Stodulskiej w ramach projektu „Wpływ funkcji osi przysadkowo-tarczycowej oraz przysadkowo-nadnerczowej na przebieg choroby COVID-19” są bardzo istotne. Sądzę, że skupią Państwa uwagę.

Życzę Państwu szczęśliwego Nowego 2023 Roku.



dla lekarzy



dla pacjentów



dla studentów

Ogromna oferta wydawnicza obejmująca pozycje skierowane do lekarzy i pacjentów, książki autorów polskich i zagranicznych z dziedziny medycyny jest dostępna w jednym miejscu — księgarni internetowej IKAMED!



książki



czasopisma



e-booki



**rabaty dla
stałych klientów**



sprzęt medyczny



**książki sprowadzane
na zamówienie**

**Zapraszamy do zapoznania się
z ofertą IKAMED już teraz!**

www.ikamed.pl

Elektrokardiograficzne różnicowanie częstoskurczów z szerokimi zespołami QRS — dlaczego to utopia?

Electrocardiographic differentiation of the wide QRS tachycardias: why is it an utopia?

STRESZCZENIE

Szeroki zespół QRS (≥ 120 ms) podczas częstoskurczu występuje w 3 sytuacjach: częstoskurcz z potencjalnie wąskimi zespołami QRS (SVT) z blokiem odnogi pęczka Hisa, SVT z przewodzeniem zstępującym przez szlak dodatkowy, częstoskurcz komorowy. Mimo ponad 80 lat poszukiwań optymalnych kryteriów różnicowanie tych form nadal sprawia trudność. Zaobserwowano, że 80% częstoskurczów z szerokimi zespołami QRS obserwowanych w badaniach elektrofizjologicznych jest pochodzenia komorowego. Dlatego celem oceny EKG jest wykluczenie VT lub, co jest obecnie popularniejsze i pewniejsze — ocena jego prawdopodobieństwa. Mogą w tym pomóc objawy podmiotowe i przedmiotowe (np. organiczna lub elektryczna choroba serca w wywiadach, objaw nieregularnego „wyszczału armatniego”, zmienność natężenia pierwszego tonu serca) czy wcześniejsze zapisy EKG (np. obecność bloku odnogi, cech preekscytacji, licznej ekstrasystolii komorowej, niedokrwienie). Jeżeli dysponujemy jedynie aktualnym zapisem EKG, można wykorzystać algorytmy różnicowania częstoskurczów z szerokimi zespołami QRS, które autor stara się przybliżyć w niniejszym artykule. Należy jednak pamiętać, że ich czułość i swoistość jest daleka od doskonałości i każde kryterium elektrokardiograficzne posiada wyjątki. W ramach ilustracji klinicznej prezentujemy 7 elektrokardiogramów z częstoskurczami z szerokimi zespołami QRS do indywidualnego przeciwiczenia diagnostyki. W dalszej części omawiamy te zapisy, część z nich ilustrując dla lepszego zrozumienia zapisami z badania elektrofizjologicznego. Ważne jest, by mieć świadomość niedoskonałości elektrokardiograficznych kryteriów diagnostycznych — tego, że rozpoznanie stawia się tylko z pewnym prawdopodobieństwem, a w sytuacjach wątpliwych powinniśmy pamiętać o badaniu elektrofizjologicznym, które może pomóc rozwiązać wątpliwości i otworzyć drogę do optymalnego leczenia.

Forum Medycyny Rodzinnej 2022, tom 16, nr 6, 223–238

Słowa kluczowe: częstoskurcz komorowy, częstoskurcz z blokiem odnogi, częstoskurcz antydromowy, szlak dodatkowy, częstoskurcz z szerokimi zespołami QRS, różnicowanie, algorytmy EKG

Edward Koźluk

Oddział Kardiologii i Chorób Wewnętrznych,
Międzyzleski Szpital Specjalistyczny
w Warszawie

Adres do korespondencji:

Edward Koźluk
Oddział Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
Międzyzleski Szpital Specjalistyczny
ul. Bursztynowa 2, 04-749 Warszawa
tel.: 602 596 389
e-mail: elektrofizjologia@mssw.pl

Copyright © 2022 Via Medica
ISSN 1897-3590
e-ISSN 1897-7839

ABSTRACT

A wide QRS complex (≥ 120 ms) during tachycardia is associated with three situations: potentially narrow QRS complex tachycardia (SVT) with bundle branch block, SVT with accessory pathway conducting in anterograde direction, ventricular tachycardia. Despite over 80 years of searching for optimal criteria, the differentiation of these forms is still difficult. It has been observed that 80% of wide QRS tachycardias (WCT) observed during electrophysiological studies are of ventricular origin. Therefore, the purpose of ECG assessment is to exclude VT or, what is more popular and more reliable today, to assess its probability. Signs and symptoms (e.g. history of organic or electrical heart disease, irregular „cannon fire” symptom, variability in the intensity of the first heart tone) or previous ECG recordings (e.g. presence of a bundle branch block, preexcitation features, multiple ventricular extrasystoles, ischemia). If we only have the current ECG record, we can use the algorithms for differentiating WCT, which are presented in this article. However, it should be emphasized that their sensitivity and specificity are far from perfect and each electrocardiographic criterion has exceptions. As a clinical illustration, we present 7 electrocardiograms with WCT for individual training. We discuss these records, illustrating some of them for better understanding with electrophysiological recordings. It is important to be aware of the imperfections of electrocardiographic diagnostic criteria and that the diagnosis is made only with a certain probability. In any doubt, we should remember about electrophysiological study, which may help eliminate them and open the way to optimal treatment.

Forum Medycyny Rodzinnej 2022, vol 16, no 6, 223–238

Key words: ventricular tachycardia, supraventricular tachycardia with bundle branch block, antidromic atrioventricular reentrant tachycardia, accessory pathway, wide QRS complexes tachycardia, differentiation, ECG algorithms

*Trik tkwi w krwi.
W krwi tkwi trik.
Tkwi trik w krwi.
Trik z krwi drwi.*

*Z krwi drwi trik,
drwi z krwi trik,
trik z krwi drwi,
trik tkwi w brwi.*

Agata Kwias

Warto przeczytać motto na głos, by wprowadzić się w klimat łamańców. Zaczynamy od językowych, potem wkroczymy w elektrofizjologiczne. Temat można streścić stwierdzeniem, że im więcej czytam, tym mniej wiem. A przecież każdy lekarz marzy, aby prawidłowo odczytywać EKG i unikać pułapek przez nie zastawianych. Jednym z największych wyzwań jest diagnostyka różnicowa częstoskurczów. O ile w różnicowaniu częstoskurczów z wąskimi zespołami QRS kluczem do sukcesu jest znalezienie załamka P (który potrafi się

doskonale maskować), o tyle w przypadku częstoskurczów z szerokimi zespołami QRS sprawa jest dużo bardziej skomplikowana.

Zacznijmy jednak od początku.

CO TO JEST SZEROKOŚĆ ZESPOŁU QRS?

Jest to czas potrzebny do elektrycznego pobudzenia komór serca. Przygoda zaczyna się w sieci włókien Purkiniego. Przyjmuje się z pewnym przybliżeniem, że rozprzestrzeniają się one na całym obwodzie komór w 1/3 osi długiej, licząc od koniuszka. Do naszych roz-

ważną to założenie jest wystarczające. Zatem w warunkach fizjologii fala aktywacji musi przebyć 2/3 długości komór, na co potrzeba mniej niż 100 ms. Odpowiadający temu zespół QRS (w przypadku częstoskurczów < 120 ms) określamy jako wąski.

Szeroki zespół QRS powstaje wtedy, gdy czas aktywacji komór ulega istotnemu wydłużeniu (≥ 120 ms). Dochodzi do tego w 3 sytuacjach [1]:

1. Blok odnogi pęczka Hisa — aktywacja rozpoczyna się w sieci włókien Purkiniego jednej komory, następnie poprzez mięsień przegrody musi dotrzeć do drugiej komory, a potem do jej wolnej ściany. Droga staje się prawie dwukrotnie dłuższa.
2. Przewodzenie przez dodatkowy szlak — rozpoczyna się od podstawy, czyli w przypadku szlaków przegrodowych wymaga przebycia 3/3, a nie 2/3 długości komór, czyli czas aktywacji komór ulega wydłużeniu o 50%. Przy szlakach bocznych nakłada się jeszcze efekt opisany przy blokach odnóg.
3. Rytm komorowy — rozpoczyna się punktowo (ognisko, wyjście ze strefy zwolnionego przewodzenia w pętli reentry). Gdzie by nie zacząć, to droga będzie dłuższa niż w czasie fizjologicznego przewodzenia. Do tej grupy można również zaliczyć stymulację komorową (różne formy częstoskurczu stymulatorowego), które niektórzy uznają za oddzielną kategorię częstoskurczów z szerokimi zespołami QRS.

Zaproponowano wiele kryteriów morfologicznych i wynikających z nich algorytmów różnicujących częstoskurcze komorowe od nadkomorowych z aberracją (blokiem odnogi/wiązki) lub częstoskurczów z przewodzeniem zstępującym przez dodatkowy szlak przedsionkowo-komorowy. Ich wartość predykcyjna jest daleka od doskonałości i tak pozostanie, ponieważ część częstoskurczów komorowych wywodzi się z układu przewodzącego (pęczek Hisa, jego odnogi, sieć włókien Purkiniego) i ich morfologia z definicji musi

być analogiczna do zaburzeń przewodzenia w dystalnym układzie przewodzącym. Również częstoskurcze komorowe z podstawy serca będą nie do odróżnienia od tych, w których aktywacja komór odbywa się przez szlak dodatkowy (omijający pierścień przedsionkowo-komorowy, czyli pobudzający komory od ich podstawy).

Dlatego zmieniło się podejście do algorytmów. Najnowsze algorytmy skupiają się na wykluczeniu wskazań do (niepotrzebnej) implantacji kardiowertera-defibrylatora (ICD, *implantable cardioverter defibrillator*), czyli na wykluczeniu częstoskurczu komorowego. W rzeczywistości określają one prawdopodobieństwo, że obserwowana arytmia jest częstoskurczem komorowym. W sytuacjach wątpliwych wybieramy potencjalnie gorsze rozwiązanie i traktujemy częstoskurcz jako komorowy [1–3] ze wszystkimi konsekwencjami, o których będziemy pisać w następnym artykule.

(HISTORYCZNY) PRZEGLĄD KRYTERIÓW RÓZNICOWANIA CZĘSTOSKURCZÓW Z SZEROKIMI ZESPOŁAMI QRS

Historyczny nie znaczy nieistotny. Im więcej kryteriów znamy, tym bliżsi prawdy będziemy. Chociaż, jak zostanie to przedstawione w części ćwiczeniowej, nierzadko obserwujemy niezgodność między kryteriami lub algorytmami.

Rozpoznawanie częstoskurczu komorowego rozpoczęło się nie od EKG, a od objawów przedmiotowych. Pierwszy opis elektrokardiograficzny i dowód częstoskurczu komorowego (VT, *ventricular tachycardia*) przedstawił Sir Thomas Lewis w 1909 roku, opisując pacjenta, u którego wydedukował na podstawie elektrokardiogramu, zapisu tętna żylnego i dowodów klinicznych, że rytm był pochodzenia komorowego [4]. W 1922 Louis Gallavardin zarejestrował zapis EKG oraz zwrócił uwagę na nieregularne **uderzenia tętna żylnego — tak zwany „wystrzał armatni”** (objaw związany z brakiem przewo-



Nie ma jednego uniwersalnego kryterium różnicującego częstoskurcze z szerokimi zespołami QRS



**Wszystkie opracowane
algorytmy mają czułość
i swoistość znacznie
odbiegającą od 100%**

dzienia wstecznego, który pojawia się, gdy skurcz przedsionków pobudzenia zatokowego natrafi na zamkniętą zastawkę trójdzielną — krew cofa się wtedy pod ciśnieniem do żył szyjnych) [5]. W 1926 roku Louis Gallavardin opisał terminalne VT, które poprzedzało zatrzymanie krążenia [6]. Samuel A. Levine był pierwszym, który zauważył słyszalne stetoskopem niewielkie nieprawidłowości w długości cyklu u pacjentów z częstoskurczem komorowym [7]. W 1927 roku napisał o **zmienności natężenia pierwszego tonu serca, spowodowanej rozkojarzeniem komorowo-predsionkowym** [7]. W 1948 roku wspólnie z Watkinsem Proctorem Harveyem rozszerzył te obserwacje [8]. Myron Prinzmetal i Frederick Kellogg w 1934 roku doszli do wniosku, że wolniejsze, niezależne fale A można napotkać w dwóch trzecich przypadków VT [9] (obecnie wydaje się, że jest to bliżej 30–50%). Vella Schrire i Louis Vogelpoel odkryli, że tak zwane nieregularne wystrzały armatnie fali tętna żylnego napotyka się w obecności rozkojarzenia komorowo-predsionkowego, ale mogą występować w sposób regularny w tym samym tempie w częstoskurczach węzłowych. Arytmie te różniły się regularnością lub jej brakiem w tętnie żylnym [10].

Pierwszą próbę różnicowania częstoskurczów komorowych i nadkomorowych w EKG opublikowali w 1960 roku Alfred Pick i Richard Langendorf [11]. Jednak elektrokardiograficzne różnicowanie częstoskurczów komorowych od innych z szerokimi zespołami QRS nabrało sensu i dynamiki po wprowadzeniu do kliniki pod koniec lat 60. XX wieku badań elektrofizjologicznych, których historię opisywaliśmy w poprzednich odcinkach [12–15]. Jako punkt odniesienia może posłużyć spostrzeżenie, że 80% częstoskurczów z szerokimi zespołami QRS obserwowanymi w badaniach elektrofizjologicznych jest pochodzenia komorowego [2, 3, 16]. Jak sytuacja przedstawia się w rzeczywistości, nie wie nikt. Z jednej strony, możliwe, że udział częstoskurczów z aberracją będzie większy,

z racji ich łagodniejszego charakteru i rzadszego kierowania do diagnostyki inwazyjnej. Z drugiej — zdarzają się też pacjenci, którzy dobrze tolerują również VT [17].

W 1965 roku I. Alberto Sandler i Henry Joseph Llewellyn Marriott przedstawili systematyczne porównanie pobudzeń nadkomorowych z aberracją i komorowych o morfologii RBBB w V1 [18]. Zaobserwowali, że pobudzenia komorowe mają częściej morfologię jednofazową (R) lub dwufazową (RS), zaś nadkomorowe z aberracją morfologię trójfazową (rSR'). Ponadto zaobserwowali, że początkowy wektor zespołu QRS podczas pobudzenia z szerokim zespołem QRS zgodny z początkowym wektorem pobudzenia fizjologicznego przemawiał za pobudzeniem nadkomorowym przewidzianym z aberracją.

W 1970 roku Henry Joseph Llewellyn Marriott zasugerował, że zgodność wychyleń w odprowadzeniach przedsercowych (w swojej pracy wyróżnił **zgodność ujemną — w odprowadzeniach V1–V6 wszystkie zespoły o morfologii QS i zgodność dodatnią — wszystkie zespoły z monofazową falą R**) przemawia za częstoskurczem komorowym [19]. Dla kryterium tego wykazano wysoką swoistość, ale niską czułość w rozpoznawaniu VT. Dodatnia zgodność wychyleń dotyczy częstoskurczów wywodzących się z rejonu tylnopodstawnego serca i bywa również obserwowana u pacjentów z przewodzeniem zstępującym przez lewostronny dodatkowy szlak [16]. Ujemna zgodność (same zespoły QS) sugeruje wywodzenie się arytmii z obszaru przykoniuszkowego przedniego, czyli wydawać by się mogło, że jest dowodem na VT. Jednak taką morfologię zespołów QRS obserwuje się również w częstoskurczach nadkomorowych z aberracją przewodzenia u pacjentów z deformacjami klatki piersiowej i w czasie toksycznego działania leków antyarytmicznych (np. flekainidu) [20]. Te podgrupy pacjentów łatwo jednak wyselekcjonować podczas badań podmiotowego i przedmiotowego.

W 1978 roku Wellens opublikował najbardziej rozpowszechnione kryteria morfologiczne różnicujące VT i SVT z aberracją o morfologii bloku prawej odnogi pęczka Hisa [21]. Największą zasługą tej publikacji jest wprowadzenie kryterium rozkojarzenia komorowo-przedsionkowego. Obserwuje się je u 30–50% pacjentów z VT i prawie nie spotyka w SVT z aberracją. Wyjątek od tej reguły został ukazany w opisie nawrotnego częstoskurczu węzłowego z blokiem odnogi i blokiem przewodzenia wstecznego [14]. Jednak tego typu wyjątki stanowią ułamek promila częstoskurczów z szerokimi zespołami QRS i powszechnie przyjmuje się to kryterium, jako potwierdzające VT. Drugim kryterium wprowadzonym przez Wellensa przemawiającym za VT jest szerokość zespołów QRS > 140 ms (Brugada wydłużył je do 160 ms), kolejnym lewogram, ostatnim nieprawidłowa morfologia zespołów QRS przy uwzględnieniu kryteriów Sandlera i Marriotta.

W 1988 roku Kindwall i wsp. opublikowali kryteria morfologiczne różnicujące częstoskurcz komorowy i nadkomorowy z aberracją o morfologii bloku lewej odnogi pęczka Hisa. Za VT przemawiał czas trwania fali R w odprowadzeniu V1 lub V2 > 30 ms, obecność załamka Q w odprowadzeniu V6, odległość od początku zespołu QRS do najgłębszego wychylenia ujemnego w V1 lub V2 > 60 ms, zawężenia na ramieniu opadającym załamka S w odprowadzeniach V1 lub V2.

Kryteria zebrali i usystematyzowali w 1988 roku Masood Akhtar i wsp. [22]. Do dotychczas opisanych dołączyli oś północno-zachodnią (pomiędzy –90 a –180 stopni), współistnienie bloku lewej odnogi pęczka Hisa z prawogramem, niezgodność morfologii zespołów QRS podczas częstoskurczu względem bloku odnogi w czasie rytmu zatokowego, szerokość zespołu QRS > 140 ms przy morfologii RBBB i > 160 ms przy morfologii LBBB.

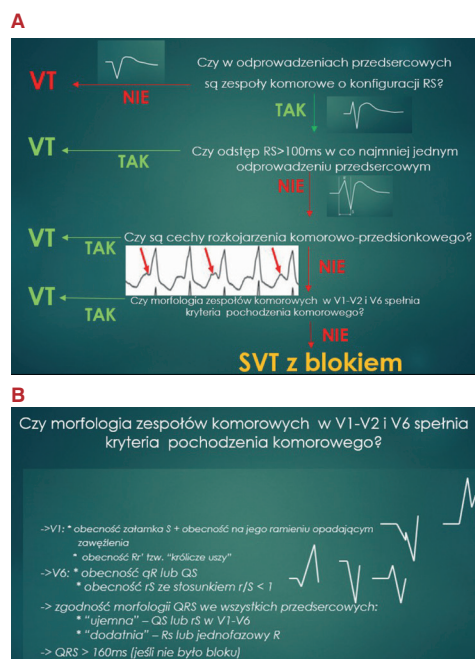
Na podstawie powyższych prac w 1991 roku Pedro Brugada i wsp. [23] utworzyli algorytm ułatwiający różnicowanie częstoskurczu ko-

morowego od częstoskurczu z aberracją. Ze względu na jego popularność (mimo niedoskonałości) przedstawiamy go na rycinie 1. Rozpoczęło to erę algorytmów, których czułość i swoistość z definicji nie mogła osiągnąć zadowalającego poziomu. Algorytm Brugady zawiera 4 kroki potwierdzające VT. Jeżeli nie są spełnione, rozpoznaje się SVT z aberracją:

1. Brak zespołów RS w odprowadzeniach przedsercowych.
2. Odstęp R-S ≥ 100 ms w którymkolwiek odprowadzeniu przedsercowym (mierzony od początku zespołu QRS do najgłębszego wychylenia ujemnego).
3. Rozkojarzenie komorowo-przedsionkowe.
4. Spełnione morfologiczne kryteria Wellensa [21].

Czułość i swoistość według autorów wyniosła 99% i 97%. Liczne, niezależne oceny szacują go jednak mniej optymistycznie, odpowiednio na 90% i 60% [16].

Kolejny algorytm zaproponowali Michael John Griffith i wsp. w 1994 [24]. Rozpoznanie VT opierało się na wykluczeniu typowych cech



Rycina 1. A — algorytm Brugady różnicujący VT z SVT z aberracją; B — kryteria morfologiczne stanowiące ostatni krok algorytmu Brugady (na podstawie kryteriów Wellensa)

80% częstoskurczów z szerokimi zespołami QRS u pacjentów kierowanych do elektrofizjologów to częstoskurcze komorowe



Najpewniejszym kryterium rozpoznania VT jest rozkojarzenie komorowo-przedsionkowe

bloku prawej lub lewej odnogi pęczka Hisa (dla **LBBB** były to: 1 — obecność zespołów rS/QS w V1 i V2; 2 — odstęp od początku załamka r do najgłębszego S < 70 ms w V1/V2; 3 — jednofazowy R bez załamka q w V6; dla **RBBB** były to 1 — zespół rSR' w V1; 2 — zespół RS w V6 i R > S w V6). Według autorów czułość i swoistość wynosiły 91% i 76% (bez rewelacji), zaś po ewaluacji zewnętrznej oceniono je na 94% i 40% [16], czyli gorzej niż algorytm Brugady.

Dla porządku należy wspomnieć o skomplikowanym algorytmie Bayesa zaprezentowanym w 2000 roku przez Ernesta W. Lau i wsp. [25]. Poprzez statystyczną obróbkę prawdopodobieństwa związanego z każdym kryterium uzyskiwano wynik > 1 świadczący o VT lub < 1 świadczący o częstoskurczu przewodzonego z blokiem odnogi. Według autorów czułość i swoistość wynosiły 97% i 56%, niezależna ewaluacja zmniejszyła te wartości do 89% i 52% [16]. Czyli znów bez przełomu.

Algorytmy Andrasa Vereckei z 2007 [26] i 2008 (tzw. uproszczone) [27] opierały się na ocenie odprowadzenia aVR. W pierwotnej wersji algorytmu w pierwszym kroku oceniano obecność cech rozkojarzenia komorowo-przedsionkowego, w drugim oceniano, czy w odprowadzeniu **aVR na początku jest załamek R (jako dominujące wychylenie)**, w trzecim kroku weryfikowano, czy w zapisie obecne są typowe cechy bloku odnogi lub wiązki, w czwartym oceniano **współczynnik amplitudy początkowych (Vi) do końcowych (Vt) 40 ms**. Za VT przemawiał powyższy współczynnik ≤ 1 w dowolnym odprowadzeniu [26]. W uproszczonym algorytmie zrezygnowano z pierwszego i trzeciego kryterium i skoncentrowano się jedynie na odprowadzeniu **aVR**. W pierwszym kroku oceniano obecność dominującego załamka R na początku zespołu QRS, w drugim **szerokość początkowego r lub q > 40 ms**, w trzecim **obecność zazębienia na ramieniu zstępującym dominującego ujemnego wychylenia zespołu QRS**, ostatnim kryterium pozostał współczynnik $V_i/V_t \leq 1$ [27].

Według autorów wartość predykcyjna algorytmów wynosiła odpowiednio 91% i 92%. Niezależna ewaluacja sprowadziła algorytm na ziemię, wykazując czułość na poziomie 89% i 29-procentową swoistość [16].

Kolejne pojedyncze kryterium zostało wprowadzone przez Luisa Fernanda Pavę i wsp. [28] w 2010 roku — tzw. **R-wave peak time**. Dotyczy odprowadzenia II. Jeżeli czas od początku zespołu QRS do szczytu lub załamania pierwszego wychylenia (dodatniego lub ujemnego) jest ≥ 50 ms, przemawia to za VT, jeżeli jest < 50 ms, przemawia za częstoskurczem nadkomorowym z aberracją.

Uproszczony, trzystopniowy algorytm oparty na odprowadzeniach końcowych wprowadzili w 2019 roku Qiong Chen i wsp. [29]. Wykorzystuje on opisaną wcześniej obecność jednofazowego załamka R w odprowadzeniu aVR, **dominację ujemnego wychylenia w odprowadzeniach I, II i III**. Najbardziej złożone jest trzecie kryterium: **zgodność morfologii w odprowadzeniach dolnych, tj II, III, aVF oraz zgodność o przeciwnej polaryzacji w 2 lub 3 z pozostałych odprowadzeń końcowych**.

Idąc drogą uproszczenia, Federico Mocetti i wsp. [30] zaproponowali również trzystopniowy algorytm. Na jego podstawie VT rozpoznajemy, gdy:

- 1) **dane kliniczne sugerujące duże prawdopodobieństwo VT;**
- 2) czas od początku zespołu QRS do pierwszego szczytu w odprowadzeniu II wynosi > 40 ms;
- 3) czas od początku zespołu QRS do pierwszego szczytu w odprowadzeniu aVR wynosi > 40 ms.

Autorzy oszacowali czułość i swoistość na poziomie zbliżonym do algorytmu Brugady i Vereckei. Brakuje jednak walidacji zewnętrznej.

Jak wspomniano na początku, przyczyną częstoskurczu z szerokimi zespołami QRS może być przewodzenie zstępujące (anty-dromowe) przez szlak dodatkowy. Opublikowano jeden dobry trzystopniowy algorytm

zaprezentowany przez Steurera [31] oraz Antunes [32] (obydwaj badacze z zespołu Pedra Brugady). Częstoskurcz komorowy potwierdzają trzy kolejne kroki:

- 1) dominujące wychylenie ujemne w odprowadzeniach V4–V6;
- 2) zespół qR w przynajmniej jednym z odprowadzeń V4–V6;
- 3) cechy rozkojarzenia komorowo-przedsionkowego.

Jeżeli w tych 3 krokach nie rozpoznamy VT, pozostaje częstoskurcz z przewodzeniem zstępującym przez dodatkowy szlak. Antunes sugerował używanie tego algorytmu po algorytmie Brugady (dotyczącym różnicowania VT i SVT z blokiem odnogi) [31]. Algorytm został zwalidowany przez Jastrzębskiego, który określił jego swoistość na 97,6% [33].

W 2016 roku, za sprawą Marka Jastrzębskiego z Uniwersytetu Jagiellońskiego, nastąpiła zmiana w sposobie myślenia [34]. Pogodzono się z myślą, że nie w każdym częstoskurczu z szerokimi zespołami QRS da się rozstrzygnąć na podstawie EKG, czy jest to VT czy SVT z blokiem/preeksycacją. Zwrócono uwagę na nadrozpoznawalność częstoskurczów komorowych na podstawie poprzednich algorytmów, co prowadzi do niepotrzebnych interwencji medycznych (np. implantacja ICD). Dlatego wprowadzono system punktowy, na podstawie którego ustalamy praw-

dopodobieństwo częstoskurczu komorowego. Wykorzystano do tego uznane wcześniej kryteria różnicujące charakteryzujące się wysoką swoistością i wysoką wartością dodatnią wskaźnika wiarygodności testu oraz łatwe do pomiaru [34, 35] (tab. 1).

Dwa punkty dla rozkojarzenia komorowo-przedsionkowego wynikają z tego, że jest to niemal pewne kryterium (o czym wspomniano wyżej), choć obserwuje się je tylko u około 30% chorych z VT.

W przypadku uzyskania 0 punktów prawdopodobieństwo VT wynosi tylko 15%, przy 1 punkcie wzrasta do 55%, przy 2 punktach wynosi 78%, przy 3 wzrasta do 99,6, przy 4 wynosi 100%. W badanym materiale 57% VT można było zdiagnozować z bardzo dużą pewnością (przynajmniej 3 punkty). Co ważne, skala ta sprawdza się również w różnicowaniu częstoskurczu komorowego i arytmii z przewodzeniem zstępującym przez dodatkowy szlak na poziomie zbliżonym do algorytmu Steurera-Antunes [33]. Przy spełnieniu 3 kryteriów dla VT swoistość wynosiła 96,1%, przy wyższej liczbie punktów — 100% (w tej grupie nie występowały już częstoskurcze z przewodzeniem zstępującym przez dodatkowy szlak).

Analogiczną drogą poszli Pachón i wsp. [36]. Wykorzystali oni kryteria z wysoką wartością dodatnią wskaźnika wiarygodności testu zarówno dla VT (przyznając za każde



Pośrednimi dowodami rozkojarzenia komorowo-przedsionkowego są pobudzenia wtrącone i zsumowane

Tabela 1. Kryteria punktowe według Jastrzębskiego do określania prawdopodobieństwa VT u pacjenta z częstoskurczem z szerokimi zespołami QRS

Kryterium	Punkty
1. Dominujący załamek R w V1: jednofazowy R lub RS z $R \geq S$ lub Rsr' (pierwsze wychylenie dodatnie wyższe od drugiego, odwrotna konfiguracja jest typowa dla RBBB)	1
2. Załamek r > 40 ms w V1 lub V2	1
3. Jakikolwiek zawężenie na ramieniu zstępującym załamka S w V1	1
4. Załamek R w aVR — kryteria analogiczne jak w V1 (opis w pkt 1)	1
5. Czas do szczytu $R \geq 50$ ms w odprowadzeniu II — mierzony od początku zespołu QRS do pierwszej widocznej zmiany kierunku wychylenia zespołu QRS (dotyczy też zawężeń)	1
6. Brak zespołów RS (też rs i Rs) w odprowadzeniach przedsercowych	1
7. Rozkojarzenie komorowo-przedsionkowe — świadczy o nim obecność załameków P o mniejszej częstotliwości niż zespołów QRS (złamki P często widoczne jako zniekształcenia zespołów QRS i odcinka ST w regularnych odstępach), pobudzeń wtrąconych lub zsumowanych	2



Drugim wartościowym kryterium rozpoznania częstoskurczu komorowego jest zgodność wychyleń we wszystkich odprowadzeniach przedsercowych. Warto znać wyjątki od tej reguły

z nich + 1 punkt) oraz dla SVT z blokiem (odejmując 1 punkt). Uzyskanie wartości dodatniej silnie przemawia za częstoskurczem komorowym, uzyskanie wartości ujemnej za częstoskurczem z blokiem odnogi/wiązki. Wartość 0 uznano za niediagnostyczną (niestety, stwierdzana jest ona aż w 48% analizowanych częstoskurczów). W ocenie uwzględniono 7 kryteriów:

1. **Morfologia zespołów QRS podczas częstoskurczu identyczna z morfologią w czasie rytmu zatokowego (-1 punkt).**
2. Rozkojarzenie komorowo-przedsionkowe (+1 punkt).
3. W częstoskurczu o morfologii bloku lewej odnogi obecność w odprowadzeniu V6 załamka q lub zespołu QS (+1 punkt).
4. **Nagła normalizacja lub zmienność morfologii u pacjentów z migotaniem przedsionków w wyjściowym EKG (+1 punkt).**
5. **Częstoskurcz z szerokimi zespołami QRS u pacjenta z blokiem przedsionkowo-komorowym całkowitym lub zaawansowanym (+1 punkt).**
6. **U pacjentów z organicznym blokiem odnogi pęczka Hisa w zapisie spoczynkowym częstoskurcz z szerokimi zespołami ma morfologię bloku kontralateralnego (drugiej odnogi) (+1 punkt).**
7. **Obecność patologicznego załamka q w wyjściowym EKG (+1 punkt).**

Dla porządku warto jeszcze wspomnieć o formułach opracowanych przez Adama M. Maya i Anthony'ego H. Kashou [37–39] opartych na analizie regresji logistycznej. Obliczony przez komputer wynik podawany jest jako prawdopodobieństwo VT. Taki kalkulator mógłby być dostępny dla lekarza czy ratownika medycznego na urządzeniu mobilnym. Jest to też krok w kierunku automatycznej analizy EKG z częstoskurczem z szerokimi zespołami QRS. Na chwilę obecną nie zastąpi to jednak wprawnego oka doświadczonego lekarza. Dlatego warto trenować i testować różne z algorytmów.

KILKA PODPOWIEDZI DLA OCENY DŁUGOOKRESOWEJ (MONITOROWANIE EKG METODĄ HOLTERA, REJESTRATORY ZDARZEŃ ITP.)

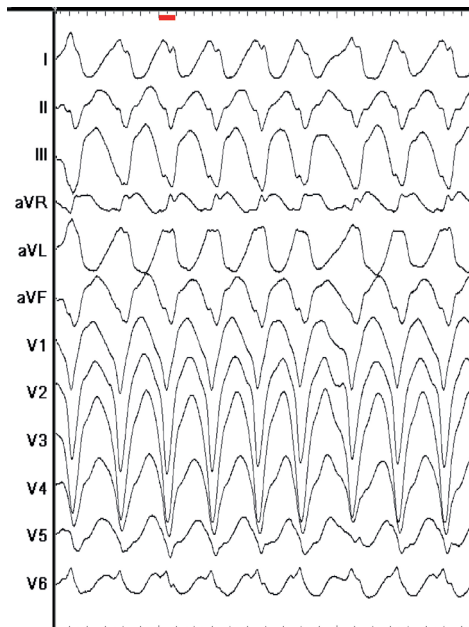
1. Okresowe występowanie bloku odnogi z tą samą morfologią zespołów QRS podczas częstoskurczu przemawia za SVT z aberracją. To samo dotyczy cech preekscytacji [1].
2. Prawa odnoga pęczka Hisa ma zazwyczaj dłuższy okres refrakcji od lewej, dlatego częściej obserwuje się właśnie tę formę aberracji. Marne to pocieszenie, bowiem VT najczęściej wywodzi się z lewej komory i również ma często morfologię bloku prawej odnogi. Jednak może to mieć znaczenie w migotaniu przedsionków. Okres refrakcji skraca się wraz z przyspieszaniem rytmu serca, zaś wydłuża z jego zwalnianiem. Wymaga to jednak chwili czasu. Stąd zwykle po wolniejszych pobudzeniach (z dłuższym odstępem R-R) gwałtowne przyspieszenie rytmu może na kilka pobudeń ujawnić „czynnościowy” blok prawej odnogi (zjawisko Ashmana). Ustąpieniu pobudzenia z szerokimi zespołami QRS nie towarzyszy pauza wyrównawcza. Ten układ pozwala z dużym prawdopodobieństwem odrzucić samoograniczający się częstoskurcz komorowy [40].
3. Abberacja spowodowana przyspieszeniem rytmu serca przekraczającym wydolność uszkodzonego układu przewodzącego. W tym przypadku częściej obserwuje się blok lewej odnogi pęczka Hisa. Zjawisko częściej występuje u pacjentów z organiczną chorobą serca i jest niezależne od czasu trwania poprzedzającego cyklu [1, 41].
4. Abberacja spowodowana blokiem IV fazy jest związana ze zwolnieniem rytmu serca. Zwykle to blok lewej odnogi pęczka Hisa. Zjawisko dotyczy przynajmniej 2 kolejnych pobudeń i nigdy nie wiąże się z preekscytacją [1, 41].

ILUSTRACJA KLINICZNA

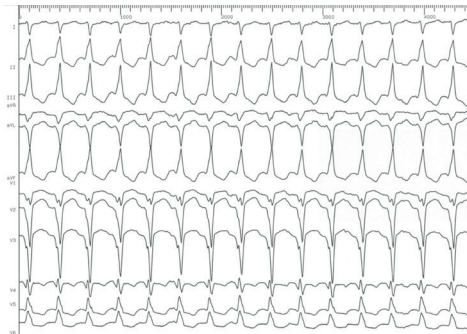
W obecnym artykule zamiast zajmować się opisem przypadku skoncentrujemy się na przykładowych zapisach EKG (ryc. 2–8). By ułatwić samodzielną analizę przykładowych EKG ich opisy pozostawiamy w tekście głównym nieco dalej, zamiast prezentować je w opisach rycin. Opisy rycin zawierają jedynie informacje niezbędne do ich interpretacji. W przypadku rycin wymagających wyjaśnienia, ich rozbudowaną wersję zamieszczamy w końcowej części artykułu (ryc. 2A, 3A, 3B, 7A, 8A), zachęcając jednocześnie do wcześniejszego samodzielnego zinterpretowania zapisów z rycin 2–8. Zatem do dzieła (przed wczytaniem się w dalszą część tekstu!).

OMÓWIENIE PREZENTOWANYCH ZAPISÓW

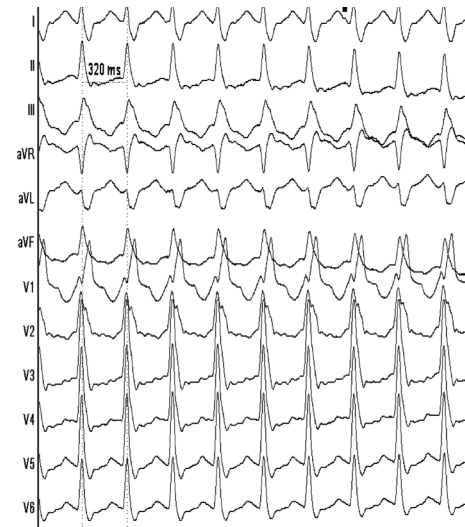
Zakładam, drodzy Czytelnicy, że przeanalizowaliście samodzielnie zaprezentowane 7 zapisów częstoskurczów z szerokimi zespołami QRS. Jeżeli nie, ponownie zachęcam do zrobienia tego samodzielnie, a dopiero potem



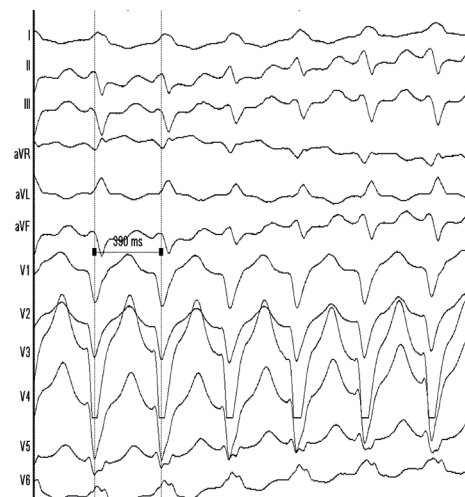
Rycina 2. Zapis EKG częstoskurczu z szerokimi zespołami QRS. Skala czasowa na górnym biegunie ryciny. Odstęp pomiędzy dłuższymi kreskami (zaznaczony czerwoną poziomą kreską) wynosi 100 ms. Częstoskurcz 227/min (CL 264 ms). Dowód na mechanizm częstoskurczu przedstawiony na rycinie 2A



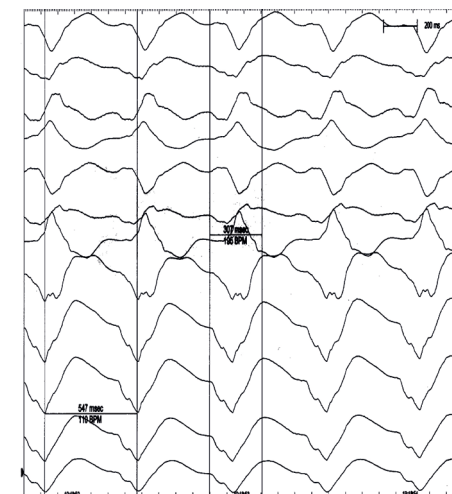
Rycina 3. Zapis EKG częstoskurczu z szerokimi zespołami QRS. Skala czasowa na górnym biegunie ryciny. Omówienie na rycinach 3A i 3B



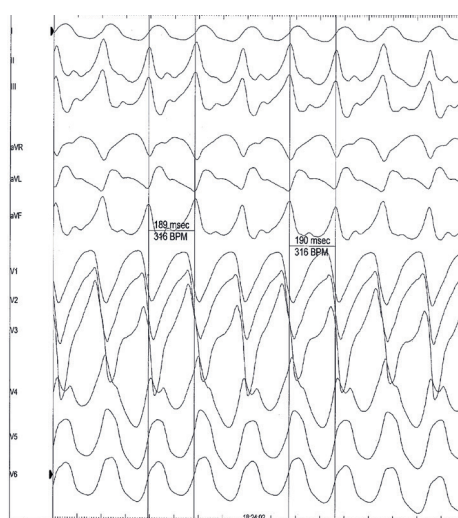
Rycina 4. Zapis EKG częstoskurczu z szerokimi zespołami QRS o morfologii RBBB o CL 320 ms (190/min)



Rycina 5. Zapis EKG częstoskurczu z szerokimi zespołami QRS o morfologii LBBB o CL 390 ms (154/min)



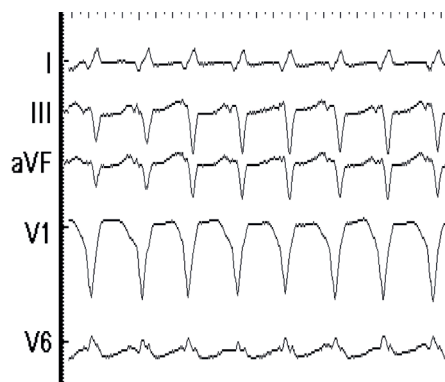
Rycina 6. Częstokurcz z najszerszymi zespołami QRS (307ms) jakie widziałem



Rycina 7. A teraz dla odmiany najszybszy częstokurcz z szerokimi zespołami QRS, który widziałem i który ku zaskoczeniu wszystkich przebiegał bez utraty przytomności. Potwierdzenie rozpoznania na rycinie 7A

do przystąpienia do poniższej analizy i weryfikacji z własnymi wynikami. Inaczej to po prostu nie ma sensu.

Skrócona analiza częstokurczu z ryciny 2 — algorytm Brugady trzeba doprowadzić do kryteriów Wellensa, które przemawiają za VT (lewogram, QRS > 140 ms). Algorytm Griffith zastosowany w tym zapisie, podobnie jak algorytm Vereckei sugerują SVT z LBBB, algorytm Chen pozwala rozpoznać VT (dominacja ujemnego wychylenia w odprowadze-



Rycina 8. Kilka wybranych odprowadzeń, które w zasadzie są wystarczające. Zapis częstokurczu z szerokimi zespołami QRS, z którym uważni Czytelnicy nie powinni mieć problemu

niach I, II, III). W algorytmie Jastrzębskiego przyznajemy 1 pkt (za kryterium 3), co daje nam prawdopodobieństwo VT 55% (czyli małe). Czyli mamy 3:2 dla SVT. Jeżeli ktoś dokonał takiego wyboru, to sugeruję jeszcze jedną myśl: „a może to nie te algorytmy?”. Algorytm Steurera wyklucza VT, wskazując na częstokurcz przedsionkowo-komorowy antydromowy, co pokrywa się z wynikiem badania elektrofizjologicznego przedstawionym na rycinie 2A. Zatem pełne prawidłowe rozpoznanie to częstokurcz przedsionkowo-komorowy antydromowy (na podstawie informacji klinicznych i EPS można dopisać: „...u pacjenta z zespołem Mahaima”).

W zapisie z ryciny 3 algorytm Brugady poprzez rozkojarzenie komorowo-przedsiolkowe (przedstawione na rycinie 3A i 3B) dowodzi VT. Algorytm Griffith sugeruje SVT z LBBB. Uproszczony Vereckei pozwala rozpoznać VT (dzięki kryterium $V_i/V_t < 1$), algorytm Chen sugeruje VT (dodatnia zgodność II, III, aVF oraz ujemna zgodność I, aVR, aVL — czyli kryterium 3). Algorytm Jastrzębskiego przyznaje 3 pkt (za kryteria 5 i 7) — prawdopodobieństwo VT 99,6%. Algorytm Steurera potwierdza VT (zatem wyklucza częstokurcz przedsionkowo-komorowy antydromowy). Możemy rozpoznać VT z cechami rozkojarzenia komorowo-przedsiolkowego, co jest zgodne z rozpoznaniem elektrofizjologicznym.

Przechodzimy do ryciny 4 — w algorytmie Brugady długi odstęp R-S w odprowadzeniach przedsercowych sugeruje VT. Algorytm Griffith wskazuje SVT z RBBB, podobnie jak uproszczony algorytm Vereckei i algorytm Chen. W algorytmie Jastrzębskiego mamy 1 pkt za kryterium 4, czyli prawdopodobieństwo VT wynosi 55% (małe). Algorytm Steurera wyklucza częstoskurcz antydromowy (sugeruje VT), ale ponownie nasuwa się pytanie, czy to właściwy algorytm. Według Antunes ma on zastosowanie, gdy w porównaniu SVT z blokiem *v*. VT skłaniamy się do częstoskurczu komorowego. Zatem kliniczne rozpoznanie częstoskurczu przedsionkowo-komorowego ortodromowego z blokiem prawej odnogi pęczka Hisa jest zgodne z głosami większości ekspertów.

Kolej na rycinę 5 — algorytm Brugady sugeruje SVT z LBBB, podobnie jak algorytm Griffith. Uproszczony algorytm Vereckei jako jedyny zgłasza zdanie odrębne i sugeruje VT (w aVR załamek q trwa > 40 ms). Algorytm Chen zgodnie ze zdaniem większości nakazuje rozpoznać SVT z blokiem. W algorytmie Jastrzębskiego mamy 0 pkt — prawdopodobieństwo VT wynosi 15% (bardzo małe — mniejsze już być nie może). W badaniu elektrofizjologicznym również potwierdzono częstoskurcz przedsionkowo-komorowy ortodromowy z blokiem lewej odnogi pęczka Hisa.

Popatrzmy na EKG bardzo ciekawego pacjenta z ryciny 6. Sam czas trwania zespołów QRS podczas częstoskurczu wynoszący 307 ms wskazuje na istotne uszkodzenie serca, co skłania do rozpoznania VT. Ale ponieważ mamy ćwiczyć, sprawdzamy: algorytm Brugady — już pierwsze kryterium sugeruje VT. Nie mamy tu zespołów RS. Występuje monofazowy R w V1 i QS w V2–V6. Odstęp RS w odprowadzeniach przedsercowych też jest wyraźnie > 100 ms. Algorytm Griffith wskazuje na VT. Uproszczony Vereckei sugeruje VT (w aVR monofazowy załamek R, który trwa > 40 ms), Chen również rozpoznaje VT. W algorytmie Jastrzębskiego mamy 5 pkt (niespełnione

tylko kryteria 3 i 7), co daje 100-procentowe prawdopodobieństwo VT. Jak nigdy, wszyscy zgodni (co do rozpoznania VT). Algorytm Steurera wyklucza częstoskurcz antydromowy (sugeruje VT) ze względu na dominujące ujemne wychylenia w V4–V6. Wszyscy nie mogą się mylić! Zgodnie z tą dewizą wynik badania elektrofizjologicznego również potwierdził częstoskurcz komorowy.

Kolej na szalony częstoskurcz z ryciny 7. Dobra tolerancja hemodynamiczna tak szybkiego częstoskurczu czyni mało prawdopodobnym rozpoznanie VT, ale zobaczmy co mówią algorytmy: algorytm Brugady już w pierwszym kryterium wskazuje na VT. Nie mamy tu zespołów RS. Występuje jednofazowy załamek R w V1 i QS w V2–V6. Nie ma to już większego znaczenia, ale odstęp R-S w odprowadzeniach przedsercowych też jest wyraźnie > 100 ms. Algorytm Griffith sugeruje SVT z LBBB. Również uproszczony algorytm Vereckei i algorytm Chen sugerują SVT z blokiem odnogi. Algorytm Jastrzębskiego wylicza 0 pkt na podstawie EKG (15% prawdopodobieństwa VT), ale w rzeczywistości powinniśmy przyznać 2 pkt (za kryterium 7, o czym dalej) co daje już prawdopodobieństwo VT 99,6%. Algorytm Steurera sugeruje częstoskurcz antydromowy, chyba że rozpoznamy cechy rozkojarzenia komorowo-predsionkowego (w EKG ich nie widać, ale w zapisach wewnątrzsercowych widać, że są), które zmieniają kwalifikację czynu. Czyżby jednak wszyscy się mylili? Należy zwrócić uwagę, że w opracowywanych algorytmach dominowali pacjenci z uszkodzonym sercem. Obserwowany zapis jest charakterystyczny dla najczęstszej formy idiopatycznych arytmii komorowych z drogi odpływu prawej komory (monofazowe dodatnie zespoły QRS w odprowadzeniu II, III, aVF, dominujące wychylenie ujemne w odprowadzeniach V1–V3 i dominujące wychylenie dodatnie w odprowadzeniach V4–V6). Rozpoznanie potwierdzają cechy rozkojarzenia komorowo-predsionkowego w zapisach wewnątrzsercowych (ze względu na niewielką



**W przypadku wątpliwości
bezpieczniej jest wstępnie
wybrać gorsze rozpoznanie
(zazwyczaj będzie to
częstoskurcz komorowy)**



W przypadku wątpliwości w zakresie interpretacji zapisu częstoskurczu z szerokimi zespołami QRS warto rozważyć wykonanie badania elektrofizjologicznego

zmienność morfologii zespołów QRS ciężko się ich doszukać w zapisie EKG). Ich potwierdzenie przedstawiono na rycinie 7A. Zwroty akcji w analizie EKG u tego pacjenta są częste jak w książkach Remigiusza Mroza.

Na deser wisienka na torcie, czyli rycina 8, która jest powieleniem zapisu EKG prezentowanego 2 numery temu [14]. Widzimy częstoskurcz z szerokimi zespołami QRS i cechami rozkojarzenia komorowo-przedsionkowego. Odruchowo radośnie rozpoznajemy VT. Niestety jest to wspomniany wcześniej jeden z nielicznych wyjątków — nawrotny częstoskurcz węzłowy z blokiem lewej odnogi pęczka Hisa i blokiem przewodzenia w kierunku wstecznym. Oczywiście nie da się tego rozpoznać na podstawie widocznego wycinka powierzchniowego EKG i powyższa rycina została zamieszczona jako swoisty przykład elektrofizjologicznego poczucia humoru. Przy okazji zwraca to uwagę, że żadne kryterium nie gwarantuje nam poprawnego rozpoznania, a tylko nas do niego przybliża (a czasami oddala). Na zapis EKG należy patrzeć w połączeniu z objawami klinicznymi, wywiadem oraz należy uwzględnić inne dostępne zapisy. Dynamika zmian w kolejnych zapisach EKG często jest kluczowa dla właściwego rozpoznania. Pełne omówienie zjawiska na rycinie 8A, która jest powtórzeniem ryciny umieszczonej w artykule w 3 numerze „Forum Medycyny Rodzinnej” [14].

Gratulacje dla tych, którzy postawili prawidłowe rozpoznania. Jak widać, nawet eksperci (a ściślej opracowane przez nich algorytmy) nie byli jednomyślni w tym zakresie, co powinno być wystarczającym pocieszeniem dla tych, którym się nie udało. I jak widać, nie ma algorytmu doskonałego, każdy jest omylny. Dlatego musimy mieć świadomość, że rozpoznanie stawiamy tylko z pewnym prawdopodobieństwem, a w sytuacjach wątpliwych pamiętać o badaniu elektrofizjologicznym, które może pomóc rozwiązać wątpliwości i otworzyć drogę do optymalnego leczenia (nierzadko ablacji).

NA CO UWAŻAĆ, CZYLI OMÓWIENIE NAJCZĘSTSZYCH PUŁAPEK

■ Artefakty — temat rzeka

Przyczyn artefaktów jest nieskończenie wiele. Mogą to być zewnętrzne zakłócenia elektromagnetyczne, drżenia mięśniowe (np. z emocji, z zimna, choroba Parkinsona), mechaniczne poruszanie elektrodami, słabe przyleganie i niestabilność elektrod (np. wskutek owłosienia), uszkodzone kable, oddziaływanie różnych stymulatorów (niekrotnie serca) i wiele innych, których nie da się wymyśleć. Mogą one imitować falę migotania lub trzepotania przedsionków, a przy wyższej amplitudzie nawet częstoskurcze komorowe czy migotanie komór. Błędne rozpoznanie może być przyczyną niepotrzebnej kardiowersji czy defibrylacji, czy niepotrzebnego włączenia leków antyarytmicznych lub przeciwrzepliwych. Sam pamiętam konsultację pacjenta zgłoszonego jako migotanie przedsionków, u którego arytmia ustępowała kilkakrotnie w czasie przygotowania do znieczulenia (po znieczuleniu ogólnym ustępowały drżenia mięśniowe). Oglądając dokładnie zapis, dopatrzyłem się w tle artefaktów rytmu zatokowego i nie zakwalifikowałem pacjenta do ablacji. Kolega kierujący pacjenta niestety obraził się na mnie. Pamiętam też żart, który z kołem studenckim zrobiliśmy mojemu nauczycielowi, profesorowi Franciszkowi Walczakowi. Zaobserwowaliśmy, że machając gumową stazą przy przewodach do EKG systemu elektrofizjologicznego wzbudzaliśmy piękną sinusoidę. Zapisaliśmy to na systemie, wydrukowaliśmy i następnego dnia pokazałem Profesorowi z prośbą o opinię. Popatrzył, stwierdził, że taka oś jest niemożliwa i muszą to być artefakty. Przy zapisie zbliżonym do sinusoidy lub przy małych zespołach QRS z dużym załamkiem T trzeba też uważać, by nie ustawić błędnie synchronizacji do kardiowersji. Synchronizując kardiowersję z załamkiem T, możemy impulsem elektrycznym wyzwolić migotanie komór.

Problem artefaktów jest bardziej istotny w czasie długotrwałego monitorowania, co może mieć największe implikacje kliniczne w czasie monitorowania w OIOK.

Oddzielny temat mieszczący się w tej kategorii stanowią nieprawidłowe podłączenia odprowadzeń. Będą one zmieniały wektor i mogą prowadzić do nieprawidłowych rozpoznania. Temat szeroki, wykraczający raczej ramy tego artykułu. Ważne, by zawsze uważać również na ten aspekt.

■ Zaburzenia elektrolitowe

Hiponatremia może imitować cechy zespołu Brugadów (w kanałopatii tej obserwujemy osłabienie funkcji kanałów sodowych, stąd zbliżony obraz). W hiperkaliemii dochodzi do zwolnienia przewodzenia i poszerzenia się zespołów QRS. Może też dochodzić do spłaszczenia i zaniknięcia załamek P. Zmiany te mogą utrudniać diagnostykę potencjalnych zaburzeń rytmu.

■ Kobieta w ciąży

W zaawansowanej ciąży, na skutek uniesienia przepony położenie serca, a zatem również wektor zespołów QRS, ulega zmianie. Czyni to wszystkie algorytmy mniej użytecznymi. Najczęstszą arytmia z szerokimi zespołami QRS w ciąży jest idiopatyczny częstoskurcz komorowy z drogi odpływu prawej komory [41]. Klasyczne kryteria jego rozpoznania mogą w tej grupie pacjentek być nieco zmienione.

■ Leki antyarytmiczne i inne wpływające na kanały jonowe

Leki antyarytmiczne, szczególnie klasy 1C i leki nieantyarytmiczne o podobnym działaniu (np. leki psychiatryczne, w tym antydepresyjne) wydłużają czas trwania zespołu QRS i zmieniają jego morfologię, co może sprawiać, że algorytmy różnicowania doprowadzą do niewłaściwych wniosków (choćby wspomniana wcześniej zgodność ujemna odprowadzeń przedsercowych może wynikać

z przedawkowania tych leków a nie świadczyć o VT). Należy też pamiętać o proarytmicznym działaniu leków antyarytmicznych i nieantyarytmicznych (np. antydepresanty, leki przeciwpadaczkowe), w wyniku którego może powstawać częstoskurcz komorowy.

■ Przerost prawej komory i skrajny dekstrogram

Zespół R w aVR może być obserwowany w przeroście prawej komory i przy skrajnym prawogramie. U tych pacjentów SVT z blokiem odnogi można fałszywie interpretować jako VT.

■ Nietypowe zaburzenia przewodzenia śródkomorowego (podczas rytmu zatokowego)

W przypadku organicznej choroby serca, która prowadzi do niespecyficznego zaburzenia przewodzenia w obrębie komór przydatności algorytmów również jest ograniczona. W tej grupie chorych prawdopodobieństwo VT jest znacznie wyższe.

Częstoskurcz o morfologii bloku kontralateralnego względem bloku odnogi obserwowanego podczas rytmu zatokowego przemawia za VT.

■ Wykluczając VT, nie zapominajmy o możliwości przewodzenia przez dodatkowy szlak

Jeżeli algorytmy różnicujące VT i SVT z blokiem odnogi sugerują częstoskurcz komorowy, warto jeszcze wykluczyć częstoskurcz z przewodzeniem przez dodatkowy szlak. Do tego służą inne algorytmy.

PIŚMIENNICTWO:

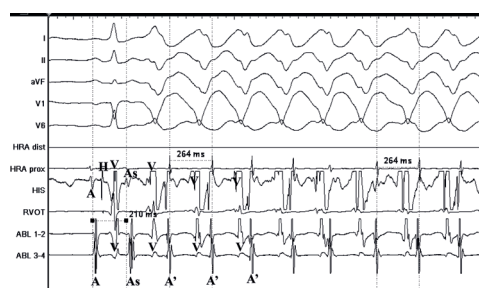
1. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2020; 41(5): 655–720, doi: [10.1093/eurheartj/ehz467](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz467), indexed in Pubmed: 31504425.
2. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias.



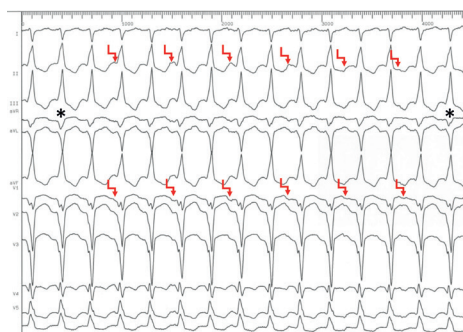
Zapis EKG należy interpretować łącznie z objawami klinicznymi, wywiadami, wcześniejszymi zapisami EKG

- mias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022; 43(40): 3997–4126, doi: [10.1093/eurheartj/ehac262](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262), indexed in Pubmed: [36017572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36017572/).
3. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015; 36(41): 2793–2867, doi: [10.1093/eurheartj/ehv316](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316), indexed in Pubmed: [26320108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26320108/).
 4. Lewis T. Single and successive extrasystoles. *The Lancet*. 1909; 173(4458): 382–385, doi: [10.1016/S0140-6736\(00\)44519-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)44519-8).
 5. Gallavardin L. Extrasystolie ventriculaire a paroxysmes tachycardiques prolonges. *Arch Mal Coeur*. 1922; 15: 298–306.
 6. Gallavardin, L. Tachycardie ventriculaire terminale: complexes alternants ou multiformes: ses rapports avec une forme severe d'extra-systolie ventriculaire. *Arch Mal Coeur*. 1926; 19: 153–157.
 7. Levine S. The clinical recognition of paroxysmal ventricular tachycardia. *American Heart Journal*. 1927; 3(2): 177–179, doi: [10.1016/S0002-8703\(27\)90398-6](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(27)90398-6).
 8. Harvey W, Levine S. The changing intensity of the first sound in auricular flutter, an aid to the diagnosis by auscultation. *Am Heart J*. 1948; 35(6): 924–939, doi: [10.1016/0002-8703\(48\)90590-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(48)90590-0).
 9. Prinzmetal M, Kellogg F. On the significance of the jugular pulse in the clinical diagnosis of ventricular tachycardia. *Am Heart J*. 1934; 9(3): 370–377, doi: [10.1016/S0002-8703\(34\)90223-4](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(34)90223-4).
 10. Schrire V, Vogelpoel L. The clinical and electrocardiographic differentiation of supraventricular and ventricular tachycardias with regular rhythm. *Am Heart J*. 1955; 49(2): 162–187, doi: [10.1016/0002-8703\(55\)90192-7](https://doi.org/10.1016/0002-8703(55)90192-7), indexed in Pubmed: [13228352](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13228352/).
 11. Pick A, Langendorf R. Differentiation of supraventricular and ventricular tachycardias. *Prog Cardiovasc Dis*. 1960; 2: 391–407, doi: [10.1016/S0033-0620\(60\)80001-1](https://doi.org/10.1016/S0033-0620(60)80001-1), indexed in Pubmed: [14432737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14432737/).
 12. Koźluk E, Piątkowska A, Rodkiewicz D, et al. Ablacja - tajemnicze słowo brzmiące jak cudowne zakłęcie. Kilka słów o tym jak to się robi (i jak się robiło kiedyś). *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2020; 14(6): 245–264.
 13. Koźluk E, Piątkowska A, Rodkiewicz D, et al. Od przybytku głowa jednak boli, czyli opowieść o dodatkowych szlakach przedsionkowo-komorowych. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2022; 16(2): 31–45.
 14. Koźluk E, Piątkowska A, Rodkiewicz D, et al. Nawrotny częstoskurcz węzłowy - najbardziej zakrepony elektrofizjologicznie wśród częstoskurczy. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2022; 16(3): 73–90.
 15. Koźluk E, Piątkowska A, Rodkiewicz D, et al. Trzepotanie przedsionków — ewolucja choroby jako efekt proarytmii leczenia kardiologicznego. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2022; 16(4): 121–140.
 16. Kashou AH, Evenson CM, Noseworthy PA, et al. Differentiating wide complex tachycardias: A historical perspective. *Indian Heart J*. 2021; 73(1): 7–13, doi: [10.1016/j.ihj.2020.09.006](https://doi.org/10.1016/j.ihj.2020.09.006), indexed in Pubmed: [33714412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33714412/).
 17. Koźluk E, Kiliśzek M, Łodziński P, et al. Gdzie są granice tolerancji. Ablacja tolerowanego hemodynamicznie trzepotania komór. *Kardiologia po Dyplomie*. 2006; 5(7): 46–51.
 18. Sandler I, Marriott HJ. The Differential Morphology of Anomalous Ventricular Complexes of RBBB-Type in Lead V₁. *Circulation*. 1965; 31(4): 551–556, doi: [10.1161/01.cir.31.4.551](https://doi.org/10.1161/01.cir.31.4.551).
 19. Marriott HJ. Differential diagnosis of supraventricular and ventricular tachycardia. *Geriatrics*. 1970; 25(11): 91–101, indexed in Pubmed: [5474631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5474631/).
 20. Barold SS, Stroobandt RX, Herweg B. Limitations of the negative concordance pattern in the diagnosis of broad QRS tachycardia. *J Electrocardiol*. 2012; 45(6): 733–735, doi: [10.1016/j.jelecard.2012.06.017](https://doi.org/10.1016/j.jelecard.2012.06.017), indexed in Pubmed: [22840923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22840923/).
 21. Wellens HJ, Bär FW, Lie KI. The value of the electrocardiogram in the differential diagnosis of a tachycardia with a widened QRS complex. *Am J Med*. 1978; 64(1): 27–33, doi: [10.1016/0002-9343\(78\)90176-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(78)90176-6), indexed in Pubmed: [623134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/623134/).
 22. Akhtar M, Shenasa M, Jazayeri M, et al. Wide QRS complex tachycardia. Reappraisal of a common clinical problem. *Ann Intern Med*. 1988; 109(11): 905–912, doi: [10.7326/0003-4819-109-11-905](https://doi.org/10.7326/0003-4819-109-11-905), indexed in Pubmed: [3190044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3190044/).
 23. Brugada P, Brugada J, Mont L, et al. A new approach to the differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex. *Circulation*. 1991; 83(5): 1649–1659, doi: [10.1161/01.cir.83.5.1649](https://doi.org/10.1161/01.cir.83.5.1649).
 24. Griffith MJ, Garratt CJ, Mounsey P, et al. Ventricular tachycardia as default diagnosis in broad complex tachycardia. *Lancet*. 1994; 343(8894): 386–388, doi: [10.1016/S0140-6736\(94\)91223-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)91223-8), indexed in Pubmed: [7905552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7905552/).
 25. Lau EW, Pathamanathan RK, Ng GA, et al. The Bayesian approach improves the electrocardiographic diagnosis of broad complex tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000; 23(10 Pt 1): 1519–1526, doi: [10.1046/j.1460-9592.2000.01519.x](https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2000.01519.x), indexed in Pubmed: [11060873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11060873/).
 26. Verecke A, Duray G, Szénási G, et al. Application of a new algorithm in the differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia. *Eur Heart J*. 2007; 28(5): 589–600, doi: [10.1093/eurheartj/ehl473](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl473), indexed in Pubmed: [17272358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17272358/).
 27. Verecke A, Duray G, Szénási G, et al. New algorithm using only lead aVR for differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia. *Heart Rhythm*. 2008; 5(1): 89–98, doi: [10.1016/j.hrthm.2007.09.020](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2007.09.020), indexed in Pubmed: [18180024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18180024/).
 28. Pava LF, Perafán P, Badiel M, et al. R-wave peak time at DII: a new criterion for differentiating between wide complex QRS tachycardias. *Heart Rhythm*. 2010; 7(7): 922–926, doi: [10.1016/j.hrthm.2010.03.001](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.03.001), indexed in Pubmed: [20215043](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20215043/).
 29. Chen Q, Xu J, Gianni C, et al. Simple electrocardiographic criteria for rapid identification of wide QRS complex tachycardia: The new limb lead algorithm. *Heart Rhythm*. 2020; 17(3): 431–438, doi: [10.1016/j.hrthm.2019.09.021](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.09.021), indexed in Pubmed: [31546028](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31546028/).

30. Moccetti F, Yadava M, Latifi Y, et al. Simplified Integrated Clinical and Electrocardiographic Algorithm for Differentiation of Wide QRS Complex Tachycardia: The Basel Algorithm. *JACC Clin Electrophysiol.* 2022; 8(7): 831–839, doi: [10.1016/j.jacep.2022.03.017](https://doi.org/10.1016/j.jacep.2022.03.017), indexed in Pubmed: [35863808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35863808/).
31. Steurer G, Gürsoy S, Frey B, et al. The differential diagnosis on the electrocardiogram between ventricular tachycardia and preexcited tachycardia. *Clin Cardiol.* 1994; 17(6): 306–308, doi: [10.1002/clc.4960170606](https://doi.org/10.1002/clc.4960170606), indexed in Pubmed: [8070148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8070148/).
32. Antunes E, Brugada J, Steurer G, et al. The differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex on the 12-lead ECG: ventricular tachycardia, supraventricular tachycardia with aberrant intraventricular conduction, and supraventricular tachycardia with anterograde conduction over an accessory pathway. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1994; 17(9): 1515–1524, doi: [10.1111/j.1540-8159.1994.tb01517.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1994.tb01517.x), indexed in Pubmed: [7991423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7991423/).
33. Jastrzębski M, Moskal P, Kukla P, et al. Specificity of wide QRS complex tachycardia criteria and algorithms in patients with ventricular preexcitation. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2018; 23(2): e12493, doi: [10.1111/anec.12493](https://doi.org/10.1111/anec.12493), indexed in Pubmed: [28901670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28901670/).
34. Jastrzebski M, Sasaki K, Kukla P, et al. The ventricular tachycardia score: a novel approach to electrocardiographic diagnosis of ventricular tachycardia. *Europace.* 2016; 18(4): 578–584, doi: [10.1093/europace/euv118](https://doi.org/10.1093/europace/euv118), indexed in Pubmed: [25995387](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25995387/).
35. Jastrzębski M, Kukla P, Czarnecka D. Ventricular tachycardia score - A novel method for wide QRS complex tachycardia differentiation - Explained. *J Electrocardiol.* 2017; 50(5): 704–709, doi: [10.1016/j.jelectrocard.2017.04.003](https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2017.04.003), indexed in Pubmed: [28506602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28506602/).
36. Pachón M, Arias MA, Salvador-Montañés Ó, et al. A scoring algorithm for the accurate differential diagnosis of regular wide QRS complex tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2019; 42(6): 625–633, doi: [10.1111/pace.13658](https://doi.org/10.1111/pace.13658), indexed in Pubmed: [30888071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30888071/).
37. May AM, DeSimone CV, Kashou AH, et al. The WCT Formula: A novel algorithm designed to automatically differentiate wide-complex tachycardias. *J Electrocardiol.* 2019; 54: 61–68, doi: [10.1016/j.jelectrocard.2019.02.008](https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2019.02.008), indexed in Pubmed: [30925275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30925275/).
38. Kashou AH, DeSimone CV, Deshmukh AJ, et al. The WCT Formula II: An effective means to automatically differentiate wide complex tachycardias. *J Electrocardiol.* 2020; 61: 121–129, doi: [10.1016/j.jelectrocard.2020.05.004](https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2020.05.004), indexed in Pubmed: [32599290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32599290/).
39. Kashou AH, LoCoco S, McGill TD, et al. Automatic wide complex tachycardia differentiation using mathematically synthesized vectorcardiogram signals. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2022; 27(1): e12890, doi: [10.1111/anec.12890](https://doi.org/10.1111/anec.12890), indexed in Pubmed: [34562325](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34562325/).
40. Gouaux JL, Ashman R. Auricular fibrillation with aberration simulating ventricular paroxysmal tachycardia. *Am Heart J.* 1947; 34(3): 366–373, doi: [10.1016/0002-8703\(47\)90487-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(47)90487-0), indexed in Pubmed: [20262631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20262631/).
41. Abedin Z. Differential diagnosis of wide QRS tachycardia: A review. *J Arrhythm.* 2021; 37(5): 1162–1172, doi: [10.1002/joa3.12599](https://doi.org/10.1002/joa3.12599), indexed in Pubmed: [34621415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34621415/).



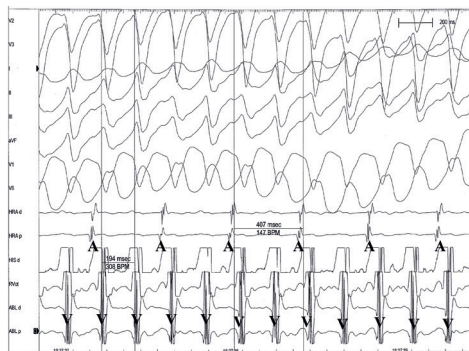
Rycina 2A. Pierwsze pobudzenie zatokowe przewodzone przez szlaki fizjologiczne (wąski zespół QRS poprzedzony załamkiem P. W histogramie fizjologiczna sekwencja A-H-V. Kolejne pobudzenie to przedwczesne pobudzenie przedsionkowe (As) przewodzone wolniej przez włókna Mahaima (nie ma załamka H przed załamkiem V). Następnie AVRT antydromowy (po każdym załamku A' załamek V nie poprzedzony załamkiem H. Szerokie zespoły QRS o morfologii bloku lewej odnogi świadczą o prawostronnym dodatkowym szlaku, co jest typowe dla włókien Mahaima



Rycina 3A. Zapis EKG częstoskurczu z szerokimi zespołami QRS. Skala czasowa na górnym biegunie ryciny. VT z cechami rozkojarzenia p-k. W zapisie czerwonymi strzałkami zaznaczono załamki P (ponieważ załamek P ma dużo mniejszą amplitudę od zespołu QRS i załamek T jest on słabo widoczny i nieznacznie modyfikuje ich kształt), których jest mniej niż zespołów QRS. Są one widoczne również w innych odprowadzeniach (warto ich poszukać w ramach treningu), jednak dla czytelności obrazu pokazano tylko w odprowadzeniu II i V1. Gwiazdką zaznaczono położenie załamka P ukrytego w zespole QRS (załamek P nie jest widoczny, jego położenie wyliczone z cyklu rytmu zatokowego. Czasami załamek P modyfikuje nieco morfologię zespołu QRS, tworząc ząbienia nie widoczne w innych zespołach QRS, pseudo-załamki Q lub pseudo-S).



Rycina 3B. Elektroda przetykowa Oe rejestruje potencjał przedsionkowy (A) o mniejszej częstotliwości (dłuższym cyklu) niż zespoły QRS i odpowiadające im załamki V, dowodząc rozkojarzenia komorowo-predsionkowego



Rycina 7A. Zapisy wewnątrzsercowe potwierdzają rozkojarzenie komorowo-predsionkowe. Na elektrodzie RVa (*right ventricular apex* — wierzchołek prawej komory) i Abl umieszczonej w drodze odpływu prawej komory znacznie większa liczba załamek V (odpowiadających szerokim zespołom QRS) niż załamek A na elektrodzie HRA (*high right atrium* — górna część prawego przedsionka) (odpowiadających załomkom P). Cykl rytmu przedsionkowego wynosi 407 ms (147/min), cykl rytmu komór 194 ms (308/min). Zapis pokazuje użyteczność badania elektrofizjologicznego w diagnostyce częstoskurczów z szerokimi zespołami QRS



Rycina 8A. Nawrotny częstoskurcz węzłowy. I, III, aVF, V1, V6 — odprowadzenia powierzchniowego EKG. ABL — elektrogram z elektrody mapująco/ablacyjnej umieszczonej w czasie badania w zatoce wieńcowej, HRA — elektrogram z elektrody w górnej części prawego przedsionka. RVA — elektrogram z elektrody umieszczonej w pobliżu pęczka Hisa.

Górny panel — blok przewodzenia w kierunku zstępującym (3:2/2:1, drugie pobudzenie komorowe przewodzone z RBBB) i wstecznym (załamki A mniej liczne niż załamki H). Załamki H częstsze niż V i A wskazują na cykl częstoskurczu. Ich obecność również w pobudzeniach nieprzewiedzionych do komór dowodzi, że mamy do czynienia z blokiem dystalnym. Dolny panel — ten sam częstoskurcz przewodzony do komór 1:1 z blokiem lewej odnogi i z blokiem węzłowo-predsionkowym (w kierunku wstecznym). Widoczne rozkojarzenie komorowo-predsionkowe sugeruje VT. O rozpoznaniu nawrotnego częstoskurczu węzłowego przesądają: 1. częstoskurcz jest kontynuacją częstoskurczu z górnego panelu 2. obecność załamka H przed każdym zespołem QRS. W końcowej części zapisu częstoskurcz ustępuje i powraca rytm zatokowy (ostatnie pobudzenie). Na podstawie [14]

Inhibitory SGLT-2 — leki hipoglikemizujące, kardioprotekcyjne i nefroprotekcyjne

SGLT-2 inhibitors: hypoglycemic, cardioprotective and renoprotective drugs

Marek Tałałaj

Klinika Ortopedii, Ortopedii i Traumatologii
Dziecięcej, Centrum Medyczne Kształcenia
Podyplomowego w Warszawie

STRESZCZENIE

Cukrzyca jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju niewydolności serca i najczęstszą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek. Inhibitory ko-transportera sodowo-glukozowego-2 (SGLT-2) są nowymi lekami przeciwcukrzycowymi, których oddziaływanie wykracza daleko poza prostą kontrolę glikemii. Inhibitory SGLT-2 zapobiegają pogorszeniu się niewydolności serca zarówno u pacjentów z, jak i bez cukrzycy. Leki zmniejszają także ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów z powodu chorób układu krążenia, u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Korzystne efekty wydają się związane z lepszą kontrolą glikemii, zwiększoną diurezą i natriurezą oraz zmniejszeniem objętości płynu pozakomórkowego. Bezpośrednie oddziaływanie na mięsień sercowy jest wynikiem znacznej redukcji poziomu sodu i wapnia w kardiomiocytach, hamowania włóknienia oraz nasilenia erytropoezy i ketogenezy. Inhibitory SGLT-2 redukują albuminurię, spowalniają włóknienie nerek i zachowują ich wydolność. Zastosowanie leków powinno być brane pod uwagę u wszystkich pacjentów z cukrzycową chorobą nerek, niezależnie od stopnia kontroli glikemii.

Inhibitory SGLT-2 są rekomendowane jako leki pierwszego rzutu w długotrwałej terapii chorych na cukrzycę typu 2 z niewydolnością serca, z wysokim ryzykiem miażdżycy i jej powikłań oraz z cukrzycową chorobą nerek.

Forum Medycyny Rodzinnej 2022, tom 16, nr 6, 239–250

Słowa kluczowe: cukrzyca, inhibitory SGLT-2, niewydolność serca, cukrzycowa choroba nerek

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a significant risk factor for developing heart failure and the most common cause of end-stage renal disease. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors are recently developed diabetic drugs with the effects that seem to go beyond the simple hyperglycemic control. SGLT-2 inhibitors prevent heart failure worsening in patients with and without diabetes. They reduce the risk of major adverse cardiovascular events and cardiovascular death in subjects at high cardiovascular risk. The beneficial

Adres do korespondencji:

Marek Tałałaj
Klinika Ortopedii, Ortopedii i Traumatologii
Dziecięcej CMKP
ul. Konarskiego 13, 05–400 Otwock
e-mail: marektalalaj@op.pl

Copyright © 2022 Via Medica
ISSN 1897–3590
e-ISSN 1897–7839

**”
Cukrzyca kilkakrotnie
zwiększa ryzyko chorób
układu naczyniowego,
w tym zawału serca
i udaru mózgu oraz jest
najczęstszą przyczyną
schyłkowej niewydolności
nerek. SGLT-2 uczestniczy
we wchłanianiu zwrotnym
glukozy i sodu w stosunku
1:1 i odpowiada za
reabsorpcję 80–90%
przefiltrowanej glukozy**

effects seem attributable to the improved glycemic control, increased diuresis and natriuresis, reduced extracellular fluid volume. Direct myocardial effects include significant reduction of the cardiomyocyte intracellular sodium and calcium levels, attenuation of fibrosis and enhancing of erythropoiesis and ketogenesis. SGLT-2 inhibitors reduce albuminuria, attenuate kidney fibrosis and preserve kidney function. They should be considered in all patients with diabetic kidney disease irrespective of glucose control. SGLT-2 inhibitors are recommended as first-line chronic therapy for patients with diabetes type 2 and heart failure, patients at high risk of atherosclerosis-related events, and diabetic kidney disease.

Forum Medycyny Rodzinnej 2022, vol 16, no 6, 239–250

Key words: diabetes mellitus SGLT-2 inhibitors, heart failure, diabetic kidney disease

WSTĘP

Ostatnie dziesięciolecie to epoka otyłości, której typowym powikłaniem, obok nadciśnienia tętniczego, są zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Częstość cukrzycy typu 2 wzrosła od 1980 roku z 4,7% do 8,5% dorosłej populacji świata. Cukrzyca kilkakrotnie zwiększa ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym zawału serca i udaru mózgu oraz jest najczęstszą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek (ESRD, *end-stage renal disease*) [1].

Mimo znacznego postępu w diagnostyce i leczeniu chorych na cukrzycę, częstość niewydolności serca u osób obciążonych tą chorobą zwiększyła się w USA w latach 1988–2015 o 11%. W Szwecji i Wielkiej Brytanii chorzy na cukrzycę, mimo optymalnych wartości hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), cholesterolu całkowitego lub frakcji LDL (*low-density lipoprotein*), ciśnienia tętniczego, bez albuminurii i hipertriglicerydemii, niepalący papierosów, byli narażeni na większe o 35–45% ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca, w porównaniu z osobami zdrowymi [2].

ROLA NEREK W REGULACJI GOSPODARKI WĘGLOWODANOWEJ

W warunkach fizjologicznych w kłębuszkach nerkowych filtracji ulega około 180 g glukozy na dobę. Cały ten ładunek reabsorbowany

jest w cewkach proksymalnych nerek przez ko-transportery sodowo-glukozowe (SGLTs, *sodium-glucose transporters*), należące do grupy 6 białek, które biorą udział w transporcie glukozy, jonów, osmolitów, witamin i aminokwasów. Kluczową rolę w reabsorpcji glukozy odgrywa SGLT-2, który jest ko-transporterem zlokalizowanym w komórkach najbardziej proksymalnego odcinka nefronu (S1/S2). Białko to uczestniczy we wchłanianiu zwrotnym glukozy i sodu w stosunku 1:1 i odpowiada za reabsorpcję 80–90% przefiltrowanej glukozy. Za wchłanianie zwrotne pozostałych 10–20% cukru odpowiada SGLT-1, zlokalizowany w segmencie S3 cewek proksymalnych [3]. SGLT-2 występuje niemal wyłącznie w nerkach, natomiast SGLT-1 znajduje się również w sercu, płucach, mięśniach szkieletowych, prostatie oraz w jelitach, gdzie odgrywa istotną rolę w absorpcji glukozy i galaktozy zawartych w pokarmach [4].

W miarę wzrostu stężenia glukozy w surowicy krwi zwiększa się również jej ilość filtrowana w kłębuszkach nerkowych. Gdy glikemia osiąga wartość około 180 mg/dl, dochodzi do przekroczenia możliwości reabsorpcyjnych SGLTs i pojawienia się glukozy w moczu. U chorych na cukrzycę efektywność ko-transporterów sodowo-glukozowych jest podwyższona i próg nerkowy dla glukozy może wzrastać do 215–240 mg/dl. Ogranicza to glikozurię, ale nasila tendencję do hiperglikemii i retencji sodu [5].

GLIFLOZYNY W TERAPII CUKRZYCY TYPU 2

Inhibitory SGLT-2 — gliflozyny są nową grupą leków hipoglikemizujących wykorzystywanych w leczeniu pacjentów z cukrzycą, w mono- i politerapii. Cztery z nich uzyskały akceptację Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, *European Medicines Agency*) do leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2: dapagliflozyna w 2012 roku, kanagliflozyna rok później, empagliflozyna w roku 2014, a ertugliflozyna w roku 2017. Dapa-, empa- i ertugliflozyna hamują głównie SGLT-2, odpowiednio 1200, 2700, 2200 razy silniej niż SGLT-1. W przypadku kanagliflozyny proporcja ta wynosi 155:1 [6].

Inhibitory SGLT-2 (SGLT-2i) hamują reabsorpcję glukozy w cewkach proksymalnych nerek, wywołują/nasilają glikozurię, diurezę osmotyczną i natriurezę. Wyraźny efekt hipoglikemizujący obserwowany jest jedynie u pacjentów ze znaczną hiperglikemią i szybko maleje w miarę obniżania się stężenia glukozy w surowicy krwi. Przypadki objawowej hipoglikemii w monoterapii SGLT-2i występują sporadycznie. Obniżenie odsetka HbA_{1c} miesięci się zwykle w zakresie 0,6–0,9% i w niewielkim stopniu zależy od dawki leku. Zdecydowanie większą redukcję HbA_{1c} obserwuje się natomiast u pacjentów ze źle kontrolowaną cukrzycą i wysokim odsetkiem HbA_{1c} przed wdrożeniem terapii [3] (tab. 1).

Stopień obniżenia HbA_{1c} jest zbliżony u pacjentów stosujących gliflozyny w monoterapii i u chorych, u których leki dodane zostają do przyjmowanej już metforminy. Efekt hipoglikemiczny inhibitorów SGLT-2 słabnie natomiast w przypadku upośledzonej wydolności nerek. Wykazano, że u pacjentów z filtracją kłębuszkową (GFR, *glomerular filtration rate*) ≥ 60 ml/min średnia redukcja HbA_{1c} wynosi 0,79%, przy GFR 30–59 ml/min mieści się w zakresie 0,3–0,4%, zaś przy GFR < 30 ml/min jest niezauważalna [7].

Ocenia się, że spowodowana glikozurią utrata energii wynosi średnio 200–300 kcal/dobę, a obniżenie masy ciała mieści

Tabela 1. Zmiany odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) w surowicy krwi w zależności od dawek inhibitorów kointegratorów sodowo-glukozowych 2 (SGLT-2) oraz wartości HbA_{1c} przed rozpoczęciem terapii

Inhibitor SGLT-2	Dawka dobową	Zmiana odsetka HbA _{1c}
Dapagliflozyna	5 mg	-0,8 do -0,9
	10 mg	-0,9%
HbA _{1c} 10,1–12,0%	5 mg	-2,9%
	10 mg	-2,7%
Empagliflozyna	10 mg	-0,7%
	25 mg	-0,9%
HbA _{1c} ≥ 8,5%	10 mg	-1,44%
	25 mg	-1,43%
HbA _{1c} > 10,0%	25 mg	-3,2%
Kanagliflozyna	100 mg	-0,8%
	300 mg	-1,0%
Ertugliflozyna	5 mg	-1,0%
	15 mg	-1,2%

się w zakresie 1,6–2,8 kg w okresie 6–12 miesięcy terapii [5].

WPŁYW INHIBITORÓW SGLT-2 NA HOMEOSTAZĘ SODOWĄ

U osób zdrowych ponad 99% sodu przefiltrowanego w kłębuszkach nerkowych ulega reabsorpcji w dalszych odcinkach nefronu. Około 6–8% kationu wchłaniane jest zwrótnie łącznie z glukozą przez SGLT-2, ale odsetek ten może wzrosnąć do 12–19% u pacjentów z hiperglikemią. Około 2/3 filtrowanego sodu reabsorbowane jest w cewkach proksymalnych nerek przez wymiennik sodowo-wodorowy 3 (NHE3). Wymiennik ten jest zlokalizowany w tych samych komórkach co SGLT-2 i sprzężony z nim funkcjonalnie. Zwiększona aktywność SGLT-2 u pacjentów z cukrzycą idzie więc w parze z nasiloną reabsorpcją sodu i wzrostem objętości krwi krążącej [8].

Gliflozyny, ograniczając ekspresję SGLT-2, hamują także aktywność NHE3, powodując



Obniżenie odsetka HbA_{1c} i w niewielkim stopniu zależy od dawki leku, większą redukcję HbA_{1c} obserwuje się natomiast u pacjentów ze źle kontrolowaną cukrzycą



Efekt natriuretyczny gliflozyn ulega znacznemu przedłużeniu i nasileniu, jeśli pacjenci otrzymują w tym samym czasie leki diuretyczne i/lub inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę lub sartany

wzrost wydalania sodu z moczem o 10–20%, zwiększenie diurezy i redukcję wolemii, średnio o 9%. Wywołany działaniem inhibitorów SGLT-2 ujemny bilans płynów utrzymuje się zwykle przez 1–3 dni i jest stopniowo niwelowany przez aktywację układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) i zwiększenie aktywności pompy sodowo-potasowo-wodorowej w dystalnej części nefronu. Skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze pozostaje jednak obniżone, średnio o 3,8 i 1,8 mm Hg [3].

Wykazano, że efekt natriuretyczny gliflozyn ulega znacznemu przedłużeniu i nasileniu, jeśli pacjenci otrzymują w tym samym czasie leki diuretyczne i/lub inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę lub sartany [9].

GLIFLOZYNY A PRZEWLEKŁA (CUKRZYCOWA) CHOROBA NEREK

Cukrzyca, zwłaszcza gdy współistnieje z otyłością, powoduje istotne zmiany w morfologii i czynności nerek. Już na początkowym etapie choroby dochodzi do przerostu kłębuszków nerkowych, hiperperfuzji nerek i nadmiernej filtracji kłębuszkowej, czego wynikiem jest mikro-, a w dalszej kolejności makroalbuminuria. Stosunkowo wcześniej dochodzi do włóknienia miąższu nerkowego i postępującej niewydolności nerek. Ocenia się, że około 40% chorych na cukrzycę typu 2 ma cukrzycową chorobę nerek (CChN), którą rozpoznaje się na podstawie obniżonej filtracji kłębuszkowej < 60 ml/min i/lub obecności mikroalbuminurii [ACR (*albumin-creatinine ratio*) 3–30 mg/mmol] lub makroalbuminurii (ACR > 30 mg/mmol) [10].

Podstawową metodą zapobiegania i/lub spowalniania rozwoju CChN jest ścisła kontrola ciśnienia tętniczego i utrzymywanie jego wartości < 130/80 mm Hg, z wykorzystaniem inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę lub antagonistów receptora angiotensyny 2, jako pierwszej linii leczenia. Mimo optymalnej terapii wielu pacjentów w ciągu kilku, kilkunastu lat osiąga stadium schyłkowej niewydolności nerek [10].

Wykazano, że inhibitory SGLT-2 zwiększają ilość sodu docierającego do okolicy płamki gęstej, normalizują sprężenie cewkowo-kłębuszkowe i obniżają ciśnienie w naczyniach włosniczkowych kłębuszków. Zmniejszenie nadmiernej filtracji kłębuszkowej redukuje białkomocz już w pierwszych 12 tygodniach leczenia, hamuje stwardnienie kłębuszków, włóknienie tkanki cewkowo-śródmiażdżowej i spowalnia progresję CChN [11]. Następstwem obniżenia ciśnienia przezłonowego jest obniżenie GFR, stwierdzone w pierwszych 2–3 tygodniach stosowania gliflozyn i wynoszące około 4–5 ml/min. Na kolejnych latach terapii redukcja GFR jest natomiast minimalna i wynosi około 1 ml/min w okresie 24 miesięcy [12].

Wyniki kontrolowanych placebo badań klinicznych z randomizacją dowiodły, że empagliflozyna, kanagliflozyna i dapagliflozyna działają renoprotekcyjnie, zmniejszają albuminurię i spowalniają postęp niewydolności nerek. Leki te zmniejszały o 30–40% ryzyko osiągnięcia przez pacjentów złożonego punktu końcowego, obejmującego podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi lub obniżenie GFR o co najmniej 40–50%, osiągnięcie ESRD oraz zgon z powodu choroby nerek lub chorób układu krążenia. Dowiedziono, że wymienione gliflozyny spowalniają progresję niewydolności nerek również u pacjentów bez cukrzycy [13]. Stwierdzono również, że znacznie lepszy efekt kliniczny można uzyskać, rozpoczynając terapię u pacjentów z GFR ≥ 60 ml/min niż u chorych w bardziej zaawansowanych stadiach przewlekłej choroby nerek. Ani badania kliniczne, ani metaanalizy nie wykazały nefroprotekcijnego działania ertugliflozyny [14].

WPŁYW INHIBITORÓW SGLT-2 NA UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY

Główną przyczyną chorobowości oraz 80% zgonów u chorych na cukrzycę typu 2 są schorzenia układu sercowo-naczyniowego. Hiperlikemia oraz nadmierna aktywacja układu



Empagliflozyna, kanagliflozyna i dapagliflozyna działają renoprotekcyjnie, zmniejszają albuminurię i spowalniają postęp niewydolności nerek

współczulnego i układu RAA indukują przerost mięśnia sercowego, jego włóknienie i upośledzenie wydolności. U chorych na cukrzycę dochodzi do zwiększenia aktywności SGLT-1 oraz wymiennika sodowo-wodorowego 1 (NHE1, *sodium-hydrogen exchanger 1*) w kardiomiocytach i wzrostu stężenia sodu w ich cytozolu. W niewydolnym sercu towarzyszy temu wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia, co przyczynia się do dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej serca oraz zwiększa ryzyko arytmii [5].

W badaniach eksperymentalnych dowiedziono, że gliflozyny hamują aktywność nie tylko SGLT-1 i NHE1, ale także wymiennika sodowo-wapniowego i kanałów wapniowych typu L w błonie komórkowej kardiomiocytów. Przyczynia się to do obniżenia stężeń sodu i wapnia w cytozolu komórkowym oraz zwiększenia zasobów wapnia w mitochondriach. Wykazano również, że gliflozyny zmniejszają aktywność fibroblastów, syntezę kolagenu i spowalniają włóknienie mięśnia sercowego [15].

Metaanaliza 15 badań z randomizacją i 8 obserwacyjnych badań klinicznych pozwoliła stwierdzić, że inhibitory SGLT-2 obniżają stężenia biomarkerów stanu zapalnego, takich jak białko C-reaktywne, interleukina 6 i czynnik martwicy nowotworów α , a zwiększają stężenie kardioprotekcyjnej adiponektyny [5]. Gliflozyny zmniejszają ilość nasierdziowej tkanki tłuszczowej, przyczyniając się do ograniczenia procesów zapalnych i do pozytywnych zmian struktury i funkcji przylegającego mięśnia sercowego [16]. Wykazano, że empagliflozyna i dapagliflozyna zmniejszają sztywność naczyń krwionośnych, poprawiają funkcje śródbłonna i stabilizują blaszki miażdżycowe [17].

Inhibitory SGLT-2, korygując hiperinsulinemię i nasilając lipolizę, przyczyniają się do zwiększenia produkcji ketonów, zwłaszcza β -hydroksymaślanu, który staje się substratem do produkcji adenosynotryfosforanu w mięśniu sercowym w warunkach upośledzonej utylizacji glukozy. Dowiedziono, że

w niewydolnym sercu β -hydroksymaślan jest bardziej efektywnym źródłem energii dla kardiomiocytów niż glukoza i wolne kwasy tłuszczowe [3, 9].

Obserwacje chorych na cukrzycę, którzy byli leczeni inhibitorami SGLT-2, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu innymi doustnymi lekami hipoglikemizującymi i/lub insuliną dowiodły, że leki te znacznie poprawiają wydolność mięśnia sercowego. Wykazano, że zwiększenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricle ejection fraction*) wynosi 2–10% u pacjentów bez klinicznych objawów niewydolności serca, 5–10% u osób z niewydolnością serca (HF, *heart failure*) z zachowaną frakcją wyrzutową i 20–30% u pacjentów z HF i obniżoną LVEF. Zmianom tym towarzyszyła redukcja stężenia peptydów natriuretycznych w surowicy krwi, silniej wyrażona u pacjentów z obniżoną LVEF [9].

Ostatnie lata przyniosły publikacje wyników badań, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów SGLT-2 u pacjentów z niewydolnością serca, zarówno chorych na cukrzycę typu 2, jak i tych bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Badanie o akronimie DAPA-HF było pierwszym, do którego włączono pacjentów z niewydolnością serca w klasie funkcjonalnej NYHA II–IV (*New York Heart Association*), z obniżoną LVEF ($\leq 40\%$) i podwyższonym stężeniem NT-proBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*), niezależnie od obecności cukrzycy. Oceniano wpływ dapagliflozyny, dołączanej do rekomendowanych terapii niewydolności serca, na złożony punkt końcowy obejmujący: nasilenie objawów niewydolności serca wymagającej hospitalizacji lub zastosowania terapii dożylnych oraz śmiertelność z powodu chorób układu krążenia. Wykazano, że dapagliflozyna stosowana przez 2 lata w dawce 10 mg/dobę redukuje o 27% osiągnięcie punktu końcowego, w tym o 30% liczbę hospitalizacji i o 18% śmiertelność sercowo-naczyniową [18]. Skuteczność terapii nie różniła się w grupach pa-



Gliflozyny hamują aktywność nie tylko SGLT-1 i NHE1, ale także wymiennika sodowo-wapniowego i kanałów wapniowych typu L w błonie komórkowej



Wszystkie inhibitory SGLT-2 zaakceptowane przez EMA wpływają korzystnie na wydolność mięśnia sercowego



Efektywność dapagliflozyny i empagliflozyny jest niezależna od współistnienia cukrzycy i niezależna od wieku pacjentów

centów z GFR < 60 ml/min i ≥ 60 ml/min, ale była wyższa u pacjentów w klasie NYHA II niż u chorych z bardziej zaawansowaną niewydolnością serca [19].

Analogiczne założenia legły u podstaw badania EMPEROR-Reduced, którym objęto pacjentów z niewydolnością serca, w klasie funkcjonalnej NYHA II–IV, ze zredukowaną LVEF ($\leq 40\%$), zarówno z, jak i bez cukrzycy [20]. Wykazano, że empagliflozyna w dawce 10 mg/dobę, dołączona do optymalnej terapii niewydolności serca, obejmującej diuretyk, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę lub sartan, neprylizynę, lek blokujący receptory β -adrenergiczne oraz antagonistę receptora mineralokortykoidowego, redukuje o 24% częstość złożonego punktu końcowego (analogicznego jak w badaniu DAPA-HF) po 16 miesiącach terapii (mediana). Liczba hospitalizacji pacjentów na oddziale intensywnej terapii (OIT) zmalała o 33%, a hospitalizacji w trakcie których stosowano aminy presyjne lub mechaniczne wspomaganie krążenia — o 36%. Kliniczna poprawa wydolności serca, oceniana na podstawie kryteriów NYHA, została uzyskana już po 4 tygodniach leczenia i utrzymywała się do końca trwania badania [21].

W październiku 2021 roku opublikowano wyniki badania EMPEROR-Preserved, którego wynik dowiódł, że empagliflozyna w dawce 10 mg/dobę, redukuje złożony punkt końcowy o 23% u pacjentów z niewydolnością serca i zachowaną LVEF ($> 40\%$). Na rezultat ten składało się głównie zmniejszenie liczby hospitalizacji, w tym hospitalizacji na OIT (o 29%), ale mniejsza była też liczba pacjentów wymagających stosowania leków wazopresyjnych (o 27%) lub zintensyfikowania terapii diuretycznej (o 24%) [22]. Dowiedziono, że zwiększenie dobowej dawki empagliflozyny do 25 mg nie poprawia efektów leczenia i obie dawki w podobnym stopniu zmniejszają śmiertelność sercowo-naczyniową (o 38%) i śmiertelność ogólną (o 32%) [15].

Wyniki kontrolowanych placebo badań z randomizacją dowiodły, że kanagliflozyna

redukuje (o 22%) złożony punkt końcowy, obejmujący hospitalizacje z powodu pogorszenia niewydolności serca i śmiertelność sercowo-naczyniową, ale głównie u chorych z objawową niewydolnością krążenia (o 39% v. 13%) i u pacjentów ze źle kontrolowaną cukrzycą ($HbA_{1c} \geq 8\%$) [23]. Zbliżoną efektywnością charakteryzuje się także er-tugliflozyna, która zmniejszyła liczbę hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 30% [24].

Metaanaliza badań, których punktem końcowym była śmiertelność sercowo-naczyniowa oraz liczba hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca wykazała, że inhibitory SGLT-2 są najskuteczniejsze u pacjentów w klasie funkcjonalnej NYHA I oraz NYHA II (redukcja punktu końcowego o 85% i 34%), a mniej efektywne u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca (NYHA III/IV), u których liczba hospitalizacji i zgonów z powodu chorób układu krążenia zmniejszyła się jedynie o 14% [25].

Wyniki opublikowanych w ostatnich latach badań dowodzą, że wszystkie inhibitory SGLT-2 zaakceptowane przez EMA wpływają korzystnie na wydolność mięśnia sercowego i w podobnym stopniu zmniejszają liczbę hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca. Stwierdzono, że efektywność dapagliflozyny i empagliflozyny jest niezależna od współistnienia cukrzycy i niezależna od wieku pacjentów (tab. 2). Wykazano także, że inhibitory SGLT-2 znacznie skuteczniej ograniczają liczbę hospitalizacji spowodowanych niewydolnością serca niż agonści receptorów GLP1 (-34% v. -12%) [9].

Wpływ inhibitorów SGLT-2 na miażdżycę naczyń i jej powikłania jest słabiej wyrażony, zróżnicowany i zależny od dodatkowych czynników.

Wykazano, że empagliflozyna, kanagliflozyna i dapagliflozyna zmniejszają o 11–14% łączną liczbę poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zawału serca, udaru mózgu i nagłego zgonu sercowego) u pacjentów

Tabela 2. Wpływ inhibitorów ko-transporterów sodowo-glukozowych 2 (SGLT-2) na częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego

Inhibitory SGLT-2	Hospitalizacje z powodu niewydolności serca i śmiertelność sercowo-naczyniowa				
	Wszyscy pacjenci	Pacjenci z cukrzycą	Pacjenci bez cukrzycy	Pacjenci w wieku > 65 lat	Pacjenci wieku ≤ 65 lat
Dapagliflozyna	↓ 16–28%	↓ 25–30%	↓ 21–27%	↓ 28%	↓ 22%
Empagliflozyna	↓ 21–23%	↓ 21–28%	↓ 22%	↓ 22–25%	↓ 12–29%
Kanagliflozyna	↓ 22–29%				
Ertugliflozyna	↓ 11–30%				

z cukrzycą i potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową lub licznymi czynnikami ryzyka jej wystąpienia [3]. Najwyraźniejszy efekt obserwowano u chorych w wieku ≥ 65 lat oraz u pacjentów z cukrzycową chorobą nerek, zwłaszcza z obniżoną wartością GFR. Szczegółowa analiza wyników przeprowadzonych badań pozwoliła stwierdzić, że leki te zmniejszają o 11% częstość zawałów serca, o 16% śmiertelność z powodu chorób układu krążenia, ale nie zmniejszają ryzyka wystąpienia udaru mózgu [26]. Wyniki dotychczas opublikowanych badań wskazują, że ertugliflozyna, zarówno w dawce 5 mg, jak i 15 mg/dobę nie wpływa na ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [24]. Podsumowanie wyników badań, obrazujące wpływ inhibitorów SGLT-2 na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego i nerek przedstawiono w tabeli 3. Przeprowadzona przez Zelnikera i wsp. [26], rozbudowana metaanaliza kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją potwierdziła, że empa-, kana- i dapagliflozyna zmniejszają ryzyko wystąpienia zawału serca oraz śmiertelność z powodu chorób układu krążenia jedynie u pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, są natomiast nieskuteczne w prewencji pierwotnej [26].

INHIBITORY SGLT-2 — CO JESZCZE?

Ścisłe monitorowanie pacjentów otrzymujących inhibitory SGLT-2 podczas kontrolo-

wanych badań klinicznych oraz wykorzystanie, funkcjonujących w większości krajów, systemów raportowania zdarzeń niepożądanych ujawniło liczne, zarówno korzystne, jak i niekorzystne efekty działania gliflozyn [27].

U chorych na cukrzycę często dochodzi do niedoboru magnezu w organizmie, spowodowanego zwiększoną utratą tego kationu z moczem, nasilaną dodatkowo przez stosowanie diuretyków tiazydowych, pętlowych i inhibitorów pompy protonowej. Dowiedziono, że gliflozyny ograniczają utratę magnezu z moczem i podwyższają jego stężenie w surowicy krwi o 0,01–0,24 mg/dl [6].

W badaniach klinicznych zaobserwowano, że wszystkie inhibitory SGLT-2 powodują umiarkowany (2–4%) wzrost hematokrytu i stężenia hemoglobiny. Efekt ten przypisywano głównie zagęszczeniu krwi, ale wyniki kolejnych badań wykazały, że u osób stosujących gliflozyny wzrasta stężenie erytropoetyny i liczba retikulocytów. Na nasilenie erytropoetyny wskazuje też wzrost utylizacji żelaza [28].

Metaanaliza obejmująca 62 badania kliniczne z randomizacją dowiodła, że gliflozyny nieznacznie obniżają stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi, średnio o 0,6 mg/dl, ale jedynie u pacjentów z $GFR \geq 60$ ml/min. Sugeruje się, że jest to wynik zwiększonego wydalania kwasu moczowego z moczem w następstwie ograniczenia jego reabsorpcji w dystalnych cewkach nerkowych [29].



Empa-, kana- i dapagliflozyna zmniejszają ryzyko wystąpienia zawału serca oraz śmiertelność z powodu chorób układu krążenia jedynie u pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową

**„
Glikozuria wywoływana
przez gliflozyny
sprzyja przyspieszonej
prolifracji bakterii i jest
przyczyną zwiększonej
częstości zakażeń układu
moczowego**

Tabela 3. Wpływ inhibitorów ko-transporterów sodowo-glukozowych 2 na poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, wydolność serca i cukrzycową chorobą nerek

	Empagliflozyna	Kanagliflozyna	Dapagliflozyna	Ertugliflozyna
Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe	+	+	+	-
Zawał serca	+	+	+	-
Udar mózgu	-	-	-	-
Śmiertelność sercowo-naczyniowa	+++	++	++	-
Niewydolność serca	+++	+++	+++	+++
Cukrzycowa choroba nerek	+++	+++	+++	-

+ redukcja 1–15%; ++ redukcja 16–24%; +++ redukcja ≥ 25%

W większości badań klinicznych obserwowano, że u pacjentów przyjmujących gliflozyny dochodzi do wzrostu stężenia frakcji LDL i HDL (*high-density lipoprotein*) cholesterolu oraz obniżenia stężenia triglicerydów w surowicy krwi [5]. Metaanaliza 34 badań wykazała, że dapa-, kana- i empagliflozyna podwyższa stężenie LDL średnio o 3,5 mg/dl, HDL o 1,9 mg/dl i obniżają stężenie triglicerydów o 7,8 mg/dl [30]. Wyniki szczegółowych badań dowiodły, że po 12 tygodniach stosowania inhibitorów SGLT-2 u chorych na cukrzycę, następuje 20-procentowa redukcja stężenia silnie aterogennych małych gęstych cząsteczek LDL, wzrost stężenia mniej aterogennych dużych cząsteczek i 18-procentowy wzrost stężenia HDL 2. Zmiany te „precyzyjnie” korygują wysoce aterogenną dyslipidemię cukrzycową, charakteryzującą się podwyższonym stężeniem triglicerydów, małych gęstych cząsteczek LDL i obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji HDL.

W 2016 roku Federalna Agencja ds. Leków i Żywności USA (FDA, *Food and Drug Administration*) wydała ostrzeżenie o zwiększonym ryzyku wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek u pacjentów przyjmujących dapagliflozynę i kanagliflozynę, na podstawie raportów o 101 potwierdzonych przypadkach nagłego pogorszenia wydolności nerek [3]. W celu zminimalizowania tego potencjalnego zagrożenia należy przypominać pacjentom przyjmującym

inhibitory SGLT-2 o konieczności wypijania odpowiedniej ilości płynów i systematycznie kontrolować GFR, zwłaszcza u osób przyjmujących również inhibitory układu RAA, diuretyki i niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Glikozuria wywoływana przez gliflozyny sprzyja przyspieszonej proliferacji bakterii i najprawdopodobniej ona jest przyczyną zwiększonej częstości zakażeń układu moczowego. Infekcje ograniczają się najczęściej do dolnego piętra dróg moczowych, ale zwiększa się również ryzyko wystąpienia ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek i urosepsy. U pacjentów leczonych inhibitorami SGLT-2 stwierdzano także częstsze występowanie infekcji genitalnych, takich jak zapalenie napletka oraz sromu i pochwy. Odnotowano też sporadyczne przypadki gangreny Fourniera — martwiczego zakażenia zewnętrznych narządów płciowych i dna miednicy [5].

W trakcie trwania badania klinicznego o akronimie CANVAS, u pacjentów przyjmujących kanagliflozynę odnotowano przypadki amputacji kończyn dolnych na wysokości podudzia. Częstość tych zabiegów wyniosła 6,3/1000 pacjento-lat i była o 97% wyższa niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo [23]. Wynik przeprowadzonego w Danii i Szwecji badania kohortowego z udziałem 17 213 pacjentów leczonych inhibitorami SGLT-2 (dapagliflozyna 61%; empagliflo-

zyna 38%, kanagliflozyna 1%) i takiej samej liczby pacjentów przyjmujących agonistów receptora GLP1, wykazał, że liczba dokonanych amputacji kończyn dolnych była wyższa wśród pacjentów przyjmujących gliflozyny (2,7 v. 1,1 / 1000 pacjento-lat) [27]. Zwiększone ryzyko amputacji kończyn dolnych nie zostało potwierdzone w dużym retrospektywnym badaniu kohortowym, którym objęto 118 018 pacjentów leczonych inhibitorami SGLT-2 (w 62% kanagliflozyną) [13]. Również metaanaliza 6 badań klinicznych, w trakcie których stosowano empa-, kana- dapa- i ertugliflozynę nie wykazała zwiększonej częstości amputacji podudzi [31]. Mechanizm tego potencjalnego powikłania pozostaje nieznany.

W trakcie trwania badania „CANVAS” obserwowano zwiększoną częstość złamań kości wśród pacjentów przyjmujących kanagliflozynę, w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo (14,4 v. 11,9 przypadków na 1000 pacjento-lat) [23]. Wyniki innych badań wskazywały na większą częstość złamań pozakręgowych u pacjentów przyjmujących kanagliflozynę, w porównaniu z osobami leczonymi glimepirydem lub sitagliptyną. Nie obserwowano natomiast zwiększonej liczby złamań u pacjentów stosujących dapa- i empagliflozynę [32]. Wyniki badań densytometrycznych wykazały, że kanagliflozyna ponad dwukrotnie przyspiesza tempo ubytku masy kostnej w proksymalnym odcinku kości udowej. Stwierdzono również, że u pacjentów przyjmujących kanagliflozynę w dawce 300 mg/dobę wzrasta stężenie biochemicznych markerów resorpcji (β -CTx) i tworzenia tkanki kostnej (osteokalcyny), a u kobiet dochodzi do obniżenia stężenia estradiolu w surowicy krwi [33]. Autorzy dużego badania, którym w USA i Kanadzie objęto 79 964 pacjentów leczonych kanagliflozyną i taką samą liczbę chorych na cukrzycę przyjmujących analogi receptora GLP-1, wykazali, że liczna złamań kości w czasie dwuletniej obserwacji była identyczna w obu grupach i wynosiła 2,2 złamania/1000 pacjento-lat [34]. Również w trakcie

trwającego 3 lata badania kohortowego, do którego włączono w USA prawie pół miliona chorych na cukrzycę, w tym 62 454 chorych przyjmujących inhibitory SGLT-2 (empa-, kana- i dapagliflozynę) nie stwierdzono różnic w częstości złamań szkieletu między pacjentami przyjmującymi gliflozyny i osobami stosującymi analogi receptora GLP-1 i inhibitory DPP-4 [35]. Zwiększone ryzyko złamań kości może być wynikiem zaburzeń gospodarki mineralnej. Wykazano, że inhibitory SGLT-2 stymulują aktywność ko-transporterów sodowo-fosforanowych znajdujących się w komórkach proksymalnych cewek nerkowych, zwiększają wchłanianie zwrotne fosforanów i już po 24 godzinach podwyższają stężenie fosforu w surowicy krwi o 9–16%. Reakcją na to jest wzrost stężeń parathormonu (PTH) i czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF-23, *fibroblast growth factor 23*) oraz obniżenie stężenia aktywnego metabolitu witaminy D: kalcytriolu. W kolejnych dniach terapii, stężenia FGF23 i kalcytriolu powracają do wartości prawidłowych, natomiast stężenie PTH pozostaje podwyższone [8, 33].

U pacjentów z obniżoną wartością GFR, między innymi w przebiegu cukrzycowej choroby nerek, dochodzi do retencji fosforanów w organizmie, hiperfosfatemii i wtórnej nadczynności przytarczyc. Wdrożenie terapii inhibitorem SGLT-2 w tej grupie chorych może dodatkowo podwyższyć stężenie PTH i nasilić resorpcję tkanki kostnej [33]. Istotnym czynnikiem ryzyka złamań kości jest zwiększone ryzyko upadków wynikające z odwodnienia i hipotensji ortostatycznej powodowanej przez gliflozyny, co powinno skłaniać do ostrożności przy ordynowaniu tych leków osobom w wieku podeszłym [5].

Kwasica ketonowa występuje u chorych na cukrzycę z częstością 0,16–0,76 przypadków na 1000 pacjento-lat, a czynnikami zwiększającymi ryzyko jej wystąpienia są niedożywienie, infekcje, utrata masy ciała, wymioty i źle dobrane dawki insuliny. Stosowanie inhibitorów SGLT-2 zwiększa ryzyko kwasicy



U pacjentów z obniżoną wartością GFR dochodzi do retencji fosforanów w organizmie, hiperfosfatemii i wtórnej nadczynności przytarczyc. Wdrożenie terapii inhibitorem SGLT-2, zwłaszcza kanagliflozyną, w tej grupie chorych może dodatkowo podwyższyć stężenie PTH i nasilić resorpcję tkanki kostnej



Stosowanie inhibitorów SGLT-2 zwiększa ryzyko euglikemicznej kwasicy ketonowej



Empagliflozyna, kanagliflozyna i dapagliflozyna wykazują działanie nefroprotektoryjne, redukując białkomocz i spowalniając postęp niewydolności nerek, także u pacjentów bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej

od 1,5 do 5 razy. W około 70% przypadków kwasica przebiega z prawidłowymi wartościami glikemii i jest następstwem zwiększonej produkcji ciał ketonowych generowanych przez β -oksydację w mitochondriach wątroby (euglikemiczna kwasica ketonowa) [27]. W obliczu tego zagrożenia wskazane jest skontrolowanie stężenia ketonów w surowicy krwi lub moczu na początku terapii gliflozyną i powtórzenie tych badań w przypadku wystąpienia nudności, wymiotów, duszności lub złego samopoczucia pacjenta [13].

OBSERWACJE Z CODZIENNEJ PRAKTYKI LEKARSKIEJ

Wyniki kontrolowanych prób klinicznych z randomizacją obarczone są ryzykiem błędów wynikających z preselekcji pacjentów włączanych do badań według z góry założonych kryteriów. Za weryfikację tych wyników można więc uznać metaanalizę 14 badań obserwacyjnych i kohortowych zawierających wyniki leczenia 3 157 259 chorych na cukrzycę w gabinetach lekarzy rodzinnych, internistów i diabetologów [36]. Metaanaliza skoncentrowana była na porównaniu efektów stosowania inhibitorów SGLT-2 z innymi lekami hipoglikemizującymi. Główne rezultaty tego badania przedstawione zostały w tabeli 4. W metaanalizie nie stwierdzono, aby inhibitory SGLT-2 wpływały na częstość niestabilnej dławicy piersiowej i migotania przedsionków. Leki nie modyfikowały też stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi.

PODSUMOWANIE

Korzyści wynikające ze stosowania inhibitorów SGLT-2 wykraczają daleko poza kontrolę glikemii. Gliflozyny znacznie poprawiają rokowanie chorych na cukrzycę, szczególnie jeśli powikłana jest ona niewydolnością serca i cukrzycową chorobą nerek. Wszystkie zarejestrowane w Europie inhibitory SGLT-2 poprawiają wydolność serca, szczególnie u pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, niezależnie od współistnienia cukrzycy.

Tabela 4. Częstość występowania chorób układu sercowo-naczyniowego i objawów niepożądanych u pacjentów z cukrzycą przyjmujących inhibitory inhibitorów ko-transporterów sodowo-glukozowych 2 w porównaniu z pacjentami stosującymi inne leki hipoglikemizujące

Poważna hipoglikemia	-22%
Objawowa niewydolność serca	-44%
Hospitalizacje z powodu zaostrzenia niewydolności serca	-44%
Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe	-29%
Zawały serca	-23%
Udary mózgu	-25%
Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych	-42%
Śmiertelność ogólna	-47%
Amputacje podudzi	-17%
Euglikemiczna kwasica ketonowa	+114%

Empagliflozyna, kanagliflozyna i dapagliflozyna wykazują działanie nefroprotektoryjne, redukując białkomocz i spowalniając postęp niewydolności nerek, także u pacjentów bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Leki te zmniejszają także liczbę poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z objawową miażdżycową chorobą serca i naczyń. Wykorzystując silne działanie kardioprotekcyjne i nefroprotektoryjne inhibitorów SGLT-2, nie należy zapominać o potencjalnych zagrożeniach jakie ze sobą niosą, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym.

Wiele wskazuje na to, że gliflozyny stanowią „nową jakość” w terapii chorób układu krążenia i układu moczowego, a toczące się badania będą poszerzać wskazania do ich stosowania.

PIŚMIENNICTWO

1. Gregg EW, Hora I, Benoit SR. Resurgence in diabetes-related complications. JAMA. 2019; 321(19): 1867–1868, doi: 10.1001/jama.2019.3471, indexed in Pubmed: 30985875.
2. Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L, et al. Sodium-glucose transporter-2 inhibitors for prevention and treatment of cardiorenal complications

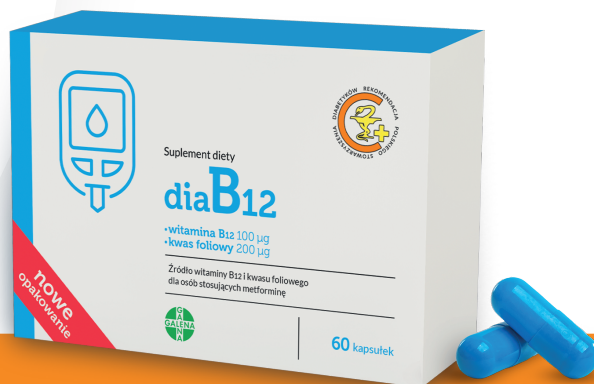
- of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20(1), doi: [10.1186/s12933-021-01213-w](https://doi.org/10.1186/s12933-021-01213-w).
3. Tentolouris A, Vlachakis P, Tzeravini E, et al. SGLT2 inhibitors: a review of their antidiabetic and cardio-protective effects. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16(16), doi: [10.3390/ijerph16162965](https://doi.org/10.3390/ijerph16162965), indexed in Pubmed: [31426529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31426529/).
 4. Vrhovac I, Balen Eror D, Klessen D, et al. Localizations of Na(+)-D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2 in human kidney and of SGLT1 in human small intestine, liver, lung, and heart. *Pflugers Arch.* 2015; 467(9): 1881–1898, doi: [10.1007/s00424-014-1619-7](https://doi.org/10.1007/s00424-014-1619-7), indexed in Pubmed: [25304002](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25304002/).
 5. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, et al. An overview of the cardiorenal protective mechanisms of SGLT2 Inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(7), doi: [10.3390/ijms23073651](https://doi.org/10.3390/ijms23073651), indexed in Pubmed: [35409011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35409011/).
 6. Ray EC. Evolving understanding of cardiovascular protection by SGLT2 inhibitors: focus on renal protection, myocardial effects, uric acid, and magnesium balance. *Curr Opin Pharmacol.* 2020; 54: 11–17, doi: [10.1016/j.coph.2020.06.001](https://doi.org/10.1016/j.coph.2020.06.001), indexed in Pubmed: [32682281](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32682281/).
 7. Hu S, Lin C, Cai X, et al. The urinary glucose excretion by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in patients with different levels of renal function: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 814074, doi: [10.3389/fendo.2021.814074](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.814074), indexed in Pubmed: [35154011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35154011/).
 8. Dominguez Rieg JA, Xue J, Rieg T. Tubular effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: intended and unintended consequences. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2020; 29(5): 523–530, doi: [10.1097/MNH.0000000000000632](https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000632), indexed in Pubmed: [32701600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32701600/).
 9. Natali A, Nesti L, Tricò D, et al. Effects of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiac structure and function: a narrative review of clinical evidence. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20(1): 196, doi: [10.1186/s12933-021-01385-5](https://doi.org/10.1186/s12933-021-01385-5), indexed in Pubmed: [34583699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34583699/).
 10. Chowdhury TA, Ali O. Diabetes and the kidney. *Clin Med.* 2021; 21(4): e318–e322.
 11. Thomson SC, Vallon V. Renal effects of sodium-glucose cotransporter inhibitors. *Am J Cardiol.* 2019; 124(Suppl. 1): S28–S35, indexed in Pubmed: [31741437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31741437/).
 12. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, et al. Efficacy of dapagliflozin on renal function and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation.* 2021; 143(4): 298–309, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391), indexed in Pubmed: [33040613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33040613/).
 13. Garofalo C, Borrelli S, Liberti M, et al. SGLT2 inhibitors: nephroprotective efficacy and side effects. *Medicina.* 2019; 55(6): 268, doi: [10.3390/medicina55060268](https://doi.org/10.3390/medicina55060268).
 14. Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiorenal outcomes in patients with or without type 2 diabetes: a meta-analysis of 11 CVOTs. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20(1): 236, doi: [10.1186/s12933-021-01430-3](https://doi.org/10.1186/s12933-021-01430-3), indexed in Pubmed: [34915880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34915880/).
 15. Palmiero G, Cesaro A, Vetrano E, et al. Impact of SGLT2 inhibitors on heart failure: from pathophysiology to clinical effects. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(11), doi: [10.3390/ijms22115863](https://doi.org/10.3390/ijms22115863), indexed in Pubmed: [34070765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34070765/).
 16. Patel VB, Shah S, Verma S, et al. Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease. *Heart Fail Rev.* 2017; 22(6): 889–902, doi: [10.1007/s10741-017-9644-1](https://doi.org/10.1007/s10741-017-9644-1), indexed in Pubmed: [28762019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28762019/).
 17. Liu Z, Ma X, Ilyas I, et al. Impact of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on atherosclerosis: from pharmacology to pre-clinical and clinical therapeutics. *Theranostics.* 2021; 11(9): 4502–4515, doi: [10.7150/thno.54498](https://doi.org/10.7150/thno.54498), indexed in Pubmed: [33754074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33754074/).
 18. McMurray J, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019; 381: 1995–2008.
 19. Jhund PS, Ponikowski P, Docherty KF, et al. Dapagliflozin and recurrent heart failure hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation.* 2021; 143(20): 1962–1972, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053659](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053659), indexed in Pubmed: [33832352](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33832352/).
 20. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020; 383: 1413–1424.
 21. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation.* 2021; 143(4): 326–336, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783), indexed in Pubmed: [33081531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33081531/).
 22. Packer M, Butler J, Zannad F, et al. Effect of empagliflozin on worsening heart failure and preserved ejection fraction. *Circulation.* 2021; 144(16): 1284–1294, doi: [10.1161/circulationaha.121.056824](https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.056824).
 23. Figtree GA, Rådholm K, Barrett TD, et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus: results from the CANVAS Program. *Circulation.* 2018; 138(5): 458–468, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222), indexed in Pubmed: [29526832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29526832/).
 24. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, et al. VERTIS CV Investigators. Efficacy of ertugliflozin on heart failure-related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation.* 2020; 142(23): 2205–2215, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050255](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050255), indexed in Pubmed: [33026243](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33026243/).
 25. Yin D, Qiu M, Wei X, et al. Meta-analyzing the factors affecting the efficacy of gliiflozins in patients with heart failure based on heart failure trials. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(28): e26561, doi: [10.1097/MD.00000000000026561](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026561), indexed in Pubmed: [34260534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34260534/).
 26. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019; 393(10166): 31–39, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X), indexed in Pubmed: [30424892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30424892/).
 27. Ueda P, Svanström H, Melbye M, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ.* 2018; 363: k4365, doi: [10.1136/bmj.k4365](https://doi.org/10.1136/bmj.k4365), indexed in Pubmed: [30429124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30429124/).

28. Sano M, Goto S. Possible mechanism of hematocrit elevation by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and associated beneficial renal and cardiovascular effects. *Circulation*. 2019; 139(17): 1985–1987, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038881](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038881), indexed in Pubmed: [31009585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31009585/).
29. Zhao Y, Xu L, Tian D. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20: 458–462.
30. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, et al. Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11(11): e0166125, doi: [10.1371/journal.pone.0166125](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166125), indexed in Pubmed: [27835680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27835680/).
31. Huang C, Lee J. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and major adverse limb events: A trial-level meta-analysis including 51 713 individuals. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020; 22(12): 2348–2355, doi: [10.1111/dom.14159](https://doi.org/10.1111/dom.14159).
32. Vinke JS, Heerspink HJL, de Borst MH. Effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on mineral metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019; 28(4): 321–327, doi: [10.1097/MNH.0000000000000505](https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000505), indexed in Pubmed: [30958403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30958403/).
33. Blau JE, Taylor SI, Taylor SI, et al. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3(1): 8–10, doi: [10.1016/S2213-8587\(14\)70227-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70227-X), indexed in Pubmed: [25523498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25523498/).
34. Fralick M, Kim SC, Schneeweiss S, et al. Fracture risk after initiating canagliflozin: a multi-database cohort study. *Ann Intern Med*. 2019; 170(3): 155–163, doi: [10.7326/M18-0567](https://doi.org/10.7326/M18-0567), indexed in Pubmed: [30597484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30597484/).
35. Zhuo M, Hawley CE, Paik JM, et al. Association of sodium-glucose cotransporter–2 inhibitors with fracture risk in older adults with type 2 diabetes. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(10): e2130762, doi: [10.1001/jamanetworkopen.2021.30762](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.30762), indexed in Pubmed: [34705014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34705014/).
36. Li CX, Liang S, Gao L, et al. Cardiovascular outcomes associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: A real-world systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2021; 16(2): e0244689, doi: [10.1371/journal.pone.0244689](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244689).

Suplement diety

diaB12

- witamina B12 100 µg
- kwas foliowy 200 µg



Brakujący element w terapii diabetyka

3 000 000
diabetyków¹

Większość przyjmuje
metforminę



1 na 4
osoby powyżej 60 roku życia
ma stwierdzoną cukrzycę¹



Co 3 osoba stosująca
METFORMINĘ
jest narażona na niedobór witaminy B₁₂

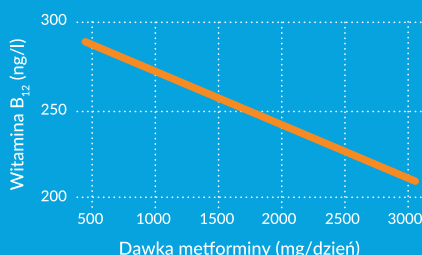
U pacjentów stosujących przewlekle metforminę, leki zubożniające lub zmniejszające produkcję kwasu solnego w żołądku dochodzi do zaburzenia wchłaniania witaminy B₁₂. Metformina dezaktywuje aktywny transport z udziałem czynnika wewnętrznego.



Sprzedż produktów
z metforminą w Polsce

Wpływ leczenia metforminą na poziom witaminy B₁₂ w surowicy:

Ze względu na stosowaną dawkę

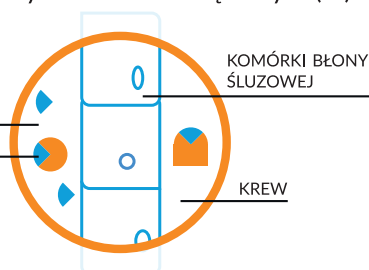


W jednym z badań naukowych² wykazana jest silna zależność pomiędzy dawką metforminy a spadkiem B₁₂ w surowicy. Opublikowane i dostępne prace naukowe podkreślają, że doustna suplementacja witaminy B₁₂ u pacjentów stosujących metforminę jest skutecznym rozwiązaniem gwarantującym przyjęcie dawki profilaktycznej, zapobiegającej rosnącemu niedoborom.

Witamina B₁₂ jest wchłaniana z pożywienia na drodze transportu aktywnego jedynie po połączeniu z czynnikiem wewnętrznym (IF).

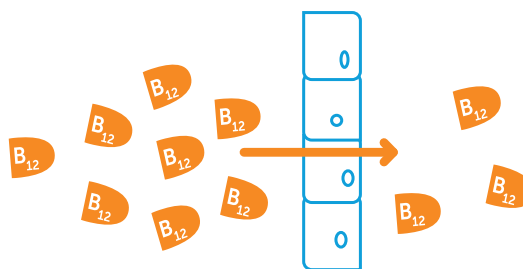
WITAMINA B₁₂
BEZ CZYNNIKA
WEWNĘTRZNEGO IF
ZOSTAJE WYDALONA

METFORMINA
DEZAKTYWUJE
AKTYWNY TRANSPORT
WEWNĘTRZNEGO



Stosowanie metforminy dezaktywuje aktywny transport witaminy B₁₂, w wyniku czego pomimo zwykłej podaży witaminy B₁₂ z diety, może dochodzić do niedoborów.

Alternatywnym mechanizmem wchłaniania jest **DYFUZJA BIERNĄ**.



Przy wystarczająco dużej podaży witaminy B₁₂ (100 µg) jej wchłanianie na drodze dyfuzji biernej zapewnia odpowiedni poziom witaminy B₁₂ w surowicy, dlatego jej suplementacja jest konieczna u osób stosujących metforminę.

1. Niebieska Księga Cukrzycy

2. Marar O., Senturk S., Agha A., Thompson Ch., Smith D. The prevalence of vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus of metformin, Royal College of Surgeons in Ireland Student Medical Journal, 2011, 4(1): 16-20

Niedobór witaminy B₁₂ u chorych długotrwanie leczonych metforminą

Vitamin B₁₂ deficiency in metformin treated patients

Piotr Gajda, Katarzyna Gajda,
Grzegorz Dzida

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1,
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

STRESZCZENIE

Metformina jest podstawowym lekiem w farmakoterapii chorych na cukrzycę typu 2. Z uwagi na ograniczone przeciwwskazania oraz dobrą tolerancję leczenia stosowana jest u dużej liczby pacjentów. Do możliwych działań niepożądanych należą zaburzenia wchłaniania witaminy B₁₂ (kobalaminy). Objawy niedoboru kobalaminy mogą być mylnie rozpoznawane jako przewlekłe powikłanie cukrzycy — neuropatia cukrzycowa, co sprawia, że leczenie przyczynowe nie jest wdrażane. U pacjentów długotrwanie leczonych metforminą zaleca się okresowe oznaczanie stężenia kobalaminy, w diagnostyce użyteczne może być również oznaczenie podwyższonych wartości kwasu metylomalonowego. W leczeniu niedoborów oraz zapobieganiu ich ponownemu wystąpieniu należy rozważyć zarówno domięśniową, jak i doustną formę suplementacji.

Forum Medycyny Rodzinnej 2022, tom 16, nr 6, 251–256

Słowa kluczowe: metformina, działania niepożądane, niedobór, witamina B₁₂, kobalamina, neuropatia

ABSTRACT

Metformin is recommended as first-line therapy in type 2 diabetes. Because of limited contraindications, good safety profile and tolerance metformin is widely used in patients worldwide. Long-term use causes disturbances in absorption of cobalamin and is associated with vitamin B₁₂ deficiency. One of the symptoms of insufficient cobalamin level is neuropathy, which can be falsely diagnosed as diabetic neuropathy caused uniquely by chronic hyperglycaemia. Moreover vitamin B₁₂ deficiency in patients with diabetic neuropathy increases symptoms. Periodic measurement of vitamin B₁₂ level should be considered at least annually, especially in patients with neuropathy or anemia. After confirming deficiency, oral or intramuscular supplementation should be administrated.

Forum Medycyny Rodzinnej 2022, vol 16, no 6, 251–256

Key words: metformin, adverse effects, deficiency, vitamin B₁₂, cobalamin, neuropathy

Adres do korespondencji:

Piotr Gajda
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
SPSK-1 ul. Staszica 16, 20–081 Lublin
e-mail: piotr.a.gajda@gmail.com

Copyright © 2022 Via Medica
ISSN 1897–3590
e-ISSN 1897–7839

WSTĘP

Metformina od lat pozostaje podstawowym lekiem w farmakoterapii chorych na cukrzycę typu 2. Z uwagi na ograniczone przeciwwskazania oraz dobrą tolerancję leczenia stosowana jest u bardzo szerokiego grona pacjentów. Do możliwych działań niepożądanych wywołanych jej stosowaniem należą zaburzenia wchłaniania witaminy B₁₂ (kobalaminy). Dolegliwości mogące wskazywać na niedobór kobalaminy mogą być zbieżne z objawami zgłaszanymi przez pacjentów, u których obecne są przewlekłe powikłania cukrzycy w postaci neuropatii. Związek długotrwałego leczenia metforminą z niedoborem witaminy B₁₂ powinien pozostawać w świadomości lekarzy prowadzących farmakoterapię chorych na cukrzycę typu 2, ponieważ kontrola stężenia kobalaminy oraz jej suplementacja pozwalają zapobiegać rozwojowi dolegliwości.

ROLA METFORMINY W LECZENIU ZABURZEŃ GOSPODARKI WĘGLOWODANOWEJ

Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania w przypadku cukrzycy publikowane każdego roku przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) niezmiennie wskazują na metforminę jako pierwszy lek do rozpoczęcia farmakoterapii chorych na cukrzycę typu 2. W przypadku pacjentów obciążonych bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, czyli między innymi w grupie chorych z niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub miażdżycą, powinna być ona stosowana w połączeniu z lekiem o udowodnionym wpływie zmniejszającym ryzyko zgonu z przyczyn kardiologicznych. Należą do nich inhibitory SGLT-2 (*sodium-glucose linked transporter 2*; tzw. flozyny) oraz agoniści receptora GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*). U pozostałych pacjentów w pierwszej kolejności zalecana jest monoterapia metforminą [1].

Z uwagi na wielokierunkowy mechanizm działania i pozytywny wpływ na gospodarkę węglowodanową uważa się, że leczenie pochodną biguanidu powinno być kontynuowane na każdym etapie leczenia chorych na cukrzycę

typu 2, również po rozpoczęciu insulinoterapii. Metforminę należy stosować tak długo, jak długo nie występują przeciwwskazania oraz tolerancja leczenia jest dobra. Warto zaznaczyć, że może być ona stosowana również u chorych w stanie przedcukrzycowym, czyli z nieprawidłową glikemią na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*) i/lub nieprawidłową tolerancją glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*). Grupą odnoszącą największą korzyść z wczesnego rozpoczęcia terapii metforminą są pacjenci otyli [szczególnie gdy wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) ≥ 35 kg/m²]. Co ciekawe, wskazania do stosowania pochodnej biguanidu wykraczają poza schorzenia typowo diabetologiczne, bowiem rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego uwzględniają ją jako jeden z leków w terapii zespołu policystycznych jajników (*PCOS, polycystic ovary syndrome*) [2].

Podstawowym ograniczeniem w stosowaniu metforminy jest funkcja nerek. Lek ten jest przeciwwskazany w przypadku, gdy eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) jest mniejszy niż 30 ml/min/1,73 m², co odpowiada stadium przewlekłej choroby nerek G4 oraz G5. Z kolei w przypadku eGFR niższego niż 45 ml/min/1,73 m² stosowana dawka powinna być zredukowana do 500 mg, podawanych dwa razy na dobę (sumaryczna dawka 1 g/db). Istotnym przeciwwskazaniem są również stany ostre przebiegające ze zwiększonym ryzykiem niedotlenienia tkanek, na przykład niewydolność oddechowa oraz niewydolność krążenia. Wówczas hiperglikemia powinna być leczona z wykorzystaniem okresowej insulinoterapii.

Z uwagi na podstawowe znaczenie w wyrównywaniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz ograniczone przeciwwskazania, metformina jest lekiem stosowanym przez pacjentów przez wiele lat. Mając na uwadze zalecenia stosowania jej w wysokich dawkach pacjenci są narażeni na występowanie działań niepożądanych. Najczęściej objawiają się one w postaci dolegliwości ze strony przewodu po-



Farmakoterapia metforminą powinna być stosowana na każdym etapie leczenia chorych na cukrzycę typu 2 – dopóki nie występują przeciwwskazania oraz tolerancja leczenia jest dobra

karmowego — są to między innymi bóle brzucha, nudności i biegunki, którym można zapobiegać poprzez zalecenie stosowania tego leku w trakcie lub po posiłku. Warto zaznaczyć, że do skutków ubocznych przewlekłego stosowania metforminy zalicza się również zmniejszenie wchłaniania witaminy B₁₂, co wiąże się z jej zmniejszonym stężeniem w surowicy krwi. Charakterystyka produktu leczniczego preparatów określa częstość występowania tego powikłania jako „bardzo rzadkie” (< 1/10000) [3]. Jak jednak wskazują wyniki licznych badań, skala tego zjawiska jest zdecydowanie większa.

ZWIĄZEK DŁUGOTRWALEGO LECZENIA METFORMINĄ Z NIEDOBREM WITAMINY B₁₂

W 2010 roku opublikowano wyniki badania kliniczno-kontrolnego z randomizacją, w którym 390 pacjentów zostało podzielonych na dwie grupy — jedna stosowała metforminę oraz insulinę, a druga wyłącznie insulinę. Po 4 latach w grupie chorych leczonych metforminą stężenie witaminy B₁₂ było niższe średnio o 19% w porównaniu do pacjentów stosujących insulinę. Grupa ta charakteryzowała się również zwiększonym o ponad 7% ryzykiem rozwoju niedoboru kobalaminy [4]. Podobne wnioski przyniosło badanie opublikowane niezależnie rok później, w którym grupa 216 pacjentów leczonych metforminą miała niższe stężenie kobalaminy (śr. 247,98 ng/L) w porównaniu z liczącą 70 osób grupą niestosującą tego leku (śr. 323,23 ng/L). W badaniu tym zwrócono również uwagę, że niedobór witaminy był tym bardziej nasilony, im dłuższy był czas leczenia oraz im wyższa była dawka leku [5]. W celu weryfikacji opisywanych zależności, w latach 2015 oraz 2018 przeprowadzono metaanalizy, które obejmowały odpowiednio — 26 oraz 31 badań. Wnioski z obu metaanaliz są spójne — stwierdzono, że grupy pacjentów które otrzymywały metforminę, charakteryzowały się mniejszym stężeniem witaminy B₁₂ oraz większym ryzykiem rozwoju jej niedoboru. Sugerowano, że w przy-

padku pacjentów długotrwale leczonych tym lekiem, stężenie kobalaminy powinno być regularnie oznaczane [6, 7]. Wnioski z licznych obserwacji znalazły odzwierciedlenie w Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, gdzie w rozdziale dotyczącym zaleceń dietetycznych zwraca się uwagę na potrzebę suplementacji witaminy B₁₂ u pacjentów leczonych długotrwale metforminą, u których potwierdzono jej niedobór [1]. Rekomendacje amerykańskie (*Standards of Medical Care in Diabetes 2022; American Diabetes Association*) wskazują na potrzebę corocznego oznaczania stężenia kobalaminy u chorych stosujących metforminę, a szczególnie u chorych prezentujących objawy neuropatii obwodowej lub niedokrwistości o nieustalonej przyczynie [8].

PROCES WCHŁANIANIA WITAMINY B₁₂ ORAZ DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA JEJ NIEDOBORU

W warunkach fizjologicznych kobalamina jest dostarczana do organizmu drogą dostępną, przez spożywanie produktów pochodzenia zwierzęcego, takich jak mięso, ryby, jaja, nabiał, podroby i skorupiaki. Wynika to z faktu, że syntezują ją przede wszystkim bakterie stanowiące naturalną florę przewodu pokarmowego zwierząt. Należy podkreślić, że rośliny nie mają zdolności do produkcji witaminy B₁₂, a stwierdzenie niewielkich jej ilości w niektórych przypadkach wynika z obecności na nich bakterii zdolnych do syntezy kobalaminy [9]. Po przyjęciu pokarmu pochodzenia zwierzęcego kobalamina ulega skomplikowanemu procesowi wchłaniania. W obrębie żołądka pierwotne połączenie kobalaminy z białkiem zwierzęcym rozpada się pod wpływem kwaśnego pH soku żołądkowego. Kobalamina łączy się wówczas z pochodzącym ze śliny białkiem R, które to połączenie jest niszczone w dystalnej części dwunastnicy w wyniku działania enzymów soku trzustkowego. Dochodzi tam do połączenia kobalaminy z czynnikiem wewnętrznym (IF, *intrinsic factor*) — czynnikiem Castle’a produkowanym



Rekomendacje wskazują na potrzebę corocznego oznaczania stężenia kobalaminy u pacjentów stosujących metforminę, a szczególnie u chorych z objawami neuropatii obwodowej lub z niedokrwistością o nieustalonej przyczynie



W diagnostyce różnicowej należy szczególnie uwzględnić autoimmunologiczne metaplastyczne zapalenie błony śluzowej żołądka, którego ryzyko jest podwyższone m.in. wśród chorych na cukrzycę typu 1

przez komórki okładzinowe żołądka. Następnie w dystalnej części jelita krętego kompleks witamina B₁₂-IF w obecności jonów wapnia jest wchłaniany przez śluzówkę jelit do krwi. Witamina B₁₂ w osoczu jest transportowana ze swoistymi białkami (transkobalaminami) i staje się dostępna do pełnienia swoich funkcji [10].

W przypadku stwierdzenia u chorego zbyt niskiego stężenia kobalaminy, w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić niepełnowartościową dietę (np. dieta wegetariańska lub wegańska) oraz liczne patologie zaburzające jej proces wchłaniania. Należy też mieć na uwadze, że z powodu relatywnie dużej ilości kobalaminy, która jest magazynowana w organizmie człowieka – średnio około 3 g, co wystarcza na zaspokojenie zapotrzebowania przez okres 3–5 lat – jej niedobór może objawiać się z dużym opóźnieniem.

Spośród chorób żołądka, które mogą istotnie wpływać na proces wchłaniania i które należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej, szczególne znaczenie ma autoimmunologiczne metaplastyczne zapalenie błony śluzowej żołądka, czyli choroba związana z obecnością autoprzeciwciał przeciwko komórkom okładzinowym oraz czynnikowi wewnętrznemu. Patologia ta uniemożliwia prawidłowe powstawanie kompleksu kobalamina — czynnik wewnętrzny, czyli formy, w której witamina B₁₂ jest wchłaniana przez błonę śluzową jelit. Prowadzi to do poważnych następstw w postaci nasilonego niedoboru witaminy B₁₂ i rozwoju niedokrwistości megaloblastycznej Addisona Biermera. Niedobór czynnika wewnętrznego wynikający z braku produkujących go komórek okładzinowych, jest również przyczyną zaburzeń wchłaniania u pacjentów po resekcji żołądka. Na zaburzenia wchłaniania mogą mieć też wpływ leki stosowane w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy oraz chorobie refluksowej przełyku. Inhibitory pompy protonowej (np. omeprazol, esomeprazol) oraz antagoniści receptora H₂ (np. ranity-

dyna, famotydyna), których zadaniem jest zmniejszenie kwasowości soku żołądkowego, wpływają na upośledzenie rozpadu pierwotnego połączenia kobalaminy z białkiem zwierzęcym, co uniemożliwia dalsze przemiany. Z kolei niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki wiążąca się z niedoborem enzymów soku trzustkowego zmniejsza rozpad połączenia kobalaminy z białkiem R w obrębie dwunastnicy, co nie pozwala na kolejne połączenie z czynnikiem wewnętrznym. Do chorób jelit wpływających na rozwój niedoboru witaminy B₁₂ należy zaliczyć choroby zapalne, które upośledzają procesy wchłaniania (choroba Crohna, celiakia) oraz przerost jelitowej flory bakteryjnej i zakażenie pasożytami (bruzdogłowiec szeroki) [11].

Mechanizm, w którym metformina negatywnie wpływa na wchłanianie witaminy B₁₂, był przedmiotem dyskusji z uwagi na niejednoznaczny charakter. Obecnie uważa się, że w obrębie receptorów na powierzchni jelita pochodna biguanidu kompetycyjnie wypiera jony wapnia, które są niezbędne do prawidłowego wchłaniania kompleksu witaminy B₁₂-IF. Z tej przyczyny wchłanianie jest zmniejszone i rozwija się niedobór kobalaminy.

Warto zaznaczyć, że ryzyko rozwoju niedoboru witaminy B₁₂ dotyczy nie tylko chorych na cukrzycę typu 2 leczonych metforminą, ale jest również zwiększone u chorych na cukrzycę typu 1. Wiąże się to z autoimmunologicznym podłożem tego schorzenia oraz, co za tym idzie, większą częstością występowania innych chorób na tym podłożu. Należą do nich między innymi autoimmunologiczne metaplastyczne zapalenie błony śluzowej żołądka i celiakia, których niekorzystny wpływ na wchłanianie kobalaminy został omówiony wcześniej. Z tej przyczyny zalecenia amerykańskiego towarzystwa leczenia cukrzycy (ADA, *American Diabetes Association*) zwracają uwagę na potrzebę oznaczania poziomu witaminy B₁₂ również u chorych na cukrzycę typu 1, u których obecne są objawy neuropatii

obwodowej lub niedokrwistości o nieustalanej przyczynie.

ROLA WITAMINY B₁₂, WSKAŹNIKI NIEDOBORU ORAZ MOŻLIWOŚCI SUPLEMENTACJI

Witamina B₁₂ jest niezbędna między innymi w procesach wzrostu organizmu, podziału komórek, hematopoezy oraz syntezy mieliny. W przypadku jej niedoboru obserwuje się objawy hematologiczne (niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia), psychiatryczne (zaburzenia pamięci, demencja, depresja) oraz pochodzące z innych układów (np. zapalenie języka i błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia). Warto jednak zwrócić szczególną uwagę na objawy pochodzące z układu nerwowego, ponieważ dolegliwości o charakterze neuropatii obwodowej (drętwienie rąk i nóg, parestezje) mogą być mylnie interpretowane jako obraz przewlekłego powikłania cukrzycy — neuropatii cukrzycowej. Nierozpoznanie niedoboru uniemożliwia zastosowanie leczenia przyczynowego, przez co dolegliwości będą się pogłębiać. Ponadto awitaminoza trwająca dłużej niż 3 miesiące może prowadzić do zaawansowanych, nieodwracalnych zmian neurologicznych. Należy również zaznaczyć, że neuropatia cukrzycowa oraz neuropatia obwodowa wynikające z niedoboru witaminy B₁₂ mogą ze sobą współistnieć, ale wyniki badań wskazują, że prawidłowe stężenie kobalaminy u chorych z tym powikłaniem cukrzycy wiąże się z mniejszym nasileniem dolegliwości [12].

Oznaczenie stężenia witaminy B₁₂ wykonywane jest w osoczu krwi żyłnej. Badanie to 1 lipca 2022 roku dołączyło do katalogu badań finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, dlatego szerokie grono pacjentów może z niego skorzystać nieodpłatnie w ramach wizyty u lekarza rodzinnego. W razie wątpliwości związanych z poziomem kobalaminy można rozważyć też oznaczenie biochemicznych markerów jej niedoboru — homocysteiny oraz kwasu metylomalonowego (MMA, *methylmalonic acid*), z czego ten

drugi jest wskaźnikiem bardziej specyficznym. Z uwagi na wspólny udział powyższych związków w szlakach metabolizmu komórkowego, zmniejszonemu stężeniu witaminy B₁₂ towarzyszy wzrost stężenia homocysteiny oraz MMA. Stwierdzenie podwyższonego stężenia homocysteiny i/lub MMA wskazuje na tak zwany subkliniczny niedobór kobalaminy [10, 13].

W razie stwierdzenia niedoboru witaminy B₁₂ postępowaniem z wyboru jest jej suplementacja. W 2020 roku opublikowano wyniki przeprowadzonego w Madrycie badania, w którym 283 pacjentów ze stwierdzonym niedoborem kobalaminy podzielono na dwie grupy — jedna otrzymywała 1 mg witaminy B₁₂ drogą domięśniową, druga tę samą dawkę drogą doustną. Wnioski z obserwacji wskazywały, że droga doustna była nie mniej skuteczna niż domięśniowa w wyrównywaniu niedoborów. Ponadto chorzy preferowali tę drogę suplementacji oraz wiązała się ona z mniejszą częstością działań niepożądanych niż podanie domięśniowe [14]. Podobne wyniki przedstawiła metaanaliza 3 badań z randomizacją opublikowana dwa lata wcześniej. Zwrócono wówczas uwagę na mniejszy koszt leczenia związany z przyjmowaniem witaminy drogą doustną [15]. Wydaje się zatem, że szczególnie w grupie pacjentów, u których nie obserwuje się dużego deficytu witaminy B₁₂ i u których nie występują nasilone objawy, warto rozważyć tę formę suplementacji.

PODSUMOWANIE

Metformina jest lekiem, który powinien być wykorzystywany w rozpoczęciu farmakoterapii cukrzycy typu 2 i stosowany na każdym jej etapie. Długotrwałe przyjmowanie pochodnej biguanidu wiąże się jednak z zaburzeniami wchłaniania witaminy B₁₂. Objawy niedoboru kobalaminy mogą być mylnie rozpoznawane jako przewlekłe powikłanie cukrzycy w postaci neuropatii cukrzycowej, co sprawia, że leczenie przyczynowe nie jest wdrażane. U pacjentów długotrwanie leczonych metforminą



Związane z niedoborem witaminy B₁₂ objawy neuropatii obwodowej mogą być mylnie interpretowane jako obraz przewlekłego powikłania cukrzycy – neuropatii cukrzycowej, przez co leczenie przyczynowe nie jest wdrażane

zaleca się okresowe (co najmniej jeden raz na rok) oznaczanie stężenia kobalaminy i jest to szczególnie wskazane u chorych z niedokrwistością lub objawami neuropatii cukrzycowej. W diagnostyce użyteczne może być również oznaczenie podwyższonych wartości MMA. W leczeniu niedoborów oraz zapobieganiu ponownemu ich wystąpieniu należy rozważyć zarówno domięśniową, jak i doustną formę suplementacji.

PIŚMIENNICTWO

- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego; Current Topics in Diabetes. 2022; 2(1): 1–134.
- Milewicz A, Kudła M, Spaczyński R, et al. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników oraz Polskiego Towarzystwa Endokrynologii Ginekologicznej w sprawie diagnostyki i leczenia zespołu policystycznych jajników. Endokrynol Pol. 2018; 69(4), doi: [10.5603/ep.2018.0046](https://doi.org/10.5603/ep.2018.0046), indexed in Pubmed: [30209800](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30209800/).
- Charakterystyka produktu leczniczego METFORMIN GALENA, 500mg, tabletki _wersja_2021.01.12.
- de Jager J, Kooy A, Lehert P, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. BMJ. 2010; 340: c2181, doi: [10.1136/bmj.c2181](https://doi.org/10.1136/bmj.c2181), indexed in Pubmed: [20488910](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20488910/).
- Marar O, Senturk S, Agha A, et al. Prevalence of vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin. Diyala Journal of Medicine. 2022; 23(1): 22–32, doi: [10.26505/djm.v23i1.922](https://doi.org/10.26505/djm.v23i1.922).
- Yang W, Cai X, Wu H, et al. Associations between metformin use and vitamin B levels, anemia, and neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis. J Diabetes. 2019; 11(9): 729–743, doi: [10.1111/1753-0407.12900](https://doi.org/10.1111/1753-0407.12900), indexed in Pubmed: [30615306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30615306/).
- Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab. 2016; 42(5): 316–327, doi: [10.1016/j.diabet.2016.03.008](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.03.008), indexed in Pubmed: [27130885](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27130885/).
- American Diabetes Association. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022; 45(Suppl 1): S1–S2, doi: [10.2337/dc22-Sint](https://doi.org/10.2337/dc22-Sint), indexed in Pubmed: [34964812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34964812/).
- Traczyk W, Trzebski A. Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. PZWL, Warszawa 2004.
- Bożek A, Strojek K. Niedobór witaminy B12 u chorych przewlekle leczonych metforminą. Terapia, Warsaw Voice S.A., Warszawa 2012.
- Interna Szczeklika 2021 Wyd. [13] / zespół red. P. Gajewski [i in.], Kraków: Medycyna Praktyczna 2021.
- Sun Yu, Lai MS, Lu CJ. Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials. Acta Neurol Taiwan. 2005; 14(2): 48–54, indexed in Pubmed: [16008162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16008162/).
- Miller JW. Proton Pump Inhibitors, H2-Receptor Antagonists, Metformin, and Vitamin B-12 Deficiency: Clinical Implications. Adv Nutr. 2018; 9(4): 511S–518S, doi: [10.1093/advances/nmy023](https://doi.org/10.1093/advances/nmy023), indexed in Pubmed: [30032223](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30032223/).
- Sanz-Cuesta T, Escortell-Mayor E, Cura-Gonzalez I, et al. OB12 Group. Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for vitamin B12 deficiency in primary care: a pragmatic, randomised, non-inferiority clinical trial (OB12). BMJ Open. 2020; 10(8): e033687, doi: [10.1136/bmjopen-2019-033687](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033687), indexed in Pubmed: [32819927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32819927/).
- Wang H, Li L, Qin LL, et al. Oral vitamin B versus intramuscular vitamin B for vitamin B deficiency. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 3(3): CD004655, doi: [10.1002/14651858.CD004655.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004655.pub3), indexed in Pubmed: [29543316](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29543316/).

Funkcja tarczycy i nadnerczy w COVID-19 — perspektywa kliniczna

Thyroid and adrenal function in COVID-19: a clinical perspective

Agata Berlińska ^{ORCID},
Renata Świątkowska-Stodulska ^{ORCID}

Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Ogólnoswiatowa pandemia COVID-19 zmieniła sposób funkcjonowania opieki medycznej zarówno na poziomie podstawowym, jak i medycyny szpitalnej czy wysokospecjalistycznej. COVID-19 szybko okazał się przyczyną nie tylko wirusowego zapalenia płuc, ale także licznych komplikacji dotyczących różnych narządów. Układ endokryny, a w szczególności tarczyca i nadnercza, przechodzi istotne adaptacje w przebiegu COVID-19. Na podstawie dotychczasowych obserwacji stwierdzono, że wykładniki funkcji hormonalnej mogą pełnić szczególną rolę kliniczną i predykcyjną w COVID-19. W niniejszym artykule przedstawiono wybrane aspekty dotyczące układu hormonalnego i COVID-19, a także zaprezentowano schematy procedur diagnostyczno-leczniczych dotyczących patologii tarczycy i nadnerczy.

Forum Medycyny Rodzinnej 2022, tom 16, nr 6, 257–270

Słowa kluczowe: COVID-19, SARS-CoV-2, TSH, fT3, wolna trijodotyronina, kortyzol, SAT, podostre zapalenie tarczycy, tarczyca, nadnercza

ABSTRACT

The global COVID-19 pandemic has changed the way healthcare is provided in the primary, hospital, and specialist setting. COVID-19 quickly proved to be responsible not only for viral pneumonia, but also to cause a wide range of complications throughout different organs. The endocrine system undergoes distinct adaptations during COVID-19, with thyroid and adrenals known to adjust to the state of the disease. Based on the available data, it seems that various hormonal markers might play an important clinical and predictive role in COVID-19. In our article, we would like to highlight chosen aspects of the endocrine function in COVID-19, as well as to present schematic procedures summarizing diagnostic and therapeutic approaches in common thyroid and adrenal pathologies.

Forum Medycyny Rodzinnej 2022, vol 16, no 6, 257–270

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, TSH, fT3, free triiodothyronine, cortisol, SAT, subacute thyroiditis, thyroid, adrenal glands

Adres do korespondencji:

Agata Berlińska
Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych GUMed
ul. Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk
e-mail: agata.berlinska@gumed.edu.pl



Osiowym elementem zespołu pozataarczycowego jest obniżone stężenie wolnej trijodotyroniny

WSTĘP

Chorobę COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) wywołuje wirus SARS-CoV-2 — siostrzany dla SARS-CoV oraz MERS-CoV odpowiedzialnych za epidemie SARS i MERS na początku XXI wieku. Wskutek szybko-rozprzestrzeniania i wysokiej zakaźności COVID-19 szybko zyskał status pandemii, co zostało ogłoszone przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) już w marcu 2020 [1]. Przebieg kliniczny COVID-19 jest zazwyczaj łagodny i w większości przypadków nie prowadzi do zgonu [2]. Zauważono jednak, że istnieją czynniki ryzyka istotnie pogarszające rokowanie w COVID-19 — do negatywnych predyktorów należą między innymi zaawansowany wiek, wielochorobowość, immunoniekompetycja, otyłość czy płeć męska [2, 3]. Typowe objawy COVID-19 to gorączka, suchy kaszel, ból głowy, bóle mięśniowe, utrata wężchu i smaku [4]. Pojawienie się duszności może sugerować rozwój wirusowego zapalenia płuc, które w skrajnych przypadkach doprowadzić może do zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*) i bezpośredniego zagrożenia życia [5].

Chociaż COVID-19 był początkowo uważany za chorobę dotykającą głównie układ oddechowy, szybko zaczęto zauważać jej ogólnoustrojowe powikłania, mogące być skutkiem bezpośredniego działania wirusa lub wzmoczonej odpowiedzi zapalnej. Wirus SARS-CoV-2 wnika do komórek przy użyciu receptora ACE2 (*angiotensin-converting enzyme 2*), który jest szeroko dystrybuowany w tkankach między innymi układu sercowo-naczyniowego, pokarmowego czy skóry [6, 7]. Obecność ACE2 potwierdzono także w tarczycy oraz nadnerczach, co może sugerować łatwość wnikania kopii wirusa SARS-CoV-2 do komórek tych gruczołów [7–9]. Co więcej, dostępne są dane naukowe potwierdzające obecność wirusa we wspomnianych organach endokrynnych [10–12].

Osie przysadkowo-tarczycowa oraz przysadkowo-nadnerczowa są kluczowe dla utrzymania prawidłowej funkcji ustroju, w tym między innymi homeostazy energetycznej, wzrostu, dojrzewania czy optymalnej odpowiedzi na wewnętrzne i zewnętrzne czynniki stresowe. Szczególnie interesujące wydają się modyfikacje funkcji tarczycy i nadnerczy w warunkach wzmoczonego stresu reprezentowanego przez ciężką chorobę ogólnoustrojową. W przypadku tarczycy szczególnie często dostrzegalny jest fenomen zespołu pozataarczycowego znanego także jako zespół niskiej trijodotyroniny (NTI, *non-thyroidal illness*; dawniej ESS, *euthyroid sick syndrome*) [13, 14], natomiast w przypadku nadnerczy — spektrum od istotnie zwiększonego stężenia kortyzolu do pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy [15–17].

WYBRANE ASPEKTY FUNKCJI TARCZYCY ZWIĄZANE Z COVID-19

W przeszłości podkreślano rangę NTI jako czynnika hamującego nadmierny katabolizm prowokowany ciężką chorobą, jednak obecnie podkreślany jest możliwy negatywny wpływ zespołu pozataarczycowego na rokowanie pacjentów [18, 19]. Zespół niskiej trijodotyroniny charakteryzuje się złożoną patofizjologią, a pośród czynników składających się na jego wystąpienie można wymienić zmiany w aktywności dejodynaz odpowiedzialnych za konwersję obwodowych hormonów tarczycy, zmienne stężenie białek wiążących hormony tarczycy oraz ich receptorów komórkowych, a także redukcję stymulacji przysadkowej tarczycy [19]. Spektrum obserwowanych odchyleń laboratoryjnych może być szerokie. Osiowym elementem zespołu pozataarczycowego jest obniżone stężenie wolnej trijodotyroniny (fT3, *free triiodothyronine*) — izolowane lub w zestawieniu z obniżonym stężeniem wolnej tyroksyny (fT4, *free thyroxine*) i/lub hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*). Dodatkowo można zaobserwować podwyższone stężenie odwrotnej trijodoty-

roniny (rT3, *reverse triiodothyronine*) będącej biologicznie nieaktywną formą trijodotyroniny, do której tyroksyna (T4) jest przekształcana przez dejodynazy [20]. Opisywanym zmianom biochemicznym towarzyszy najczęściej kliniczna eutyreoza. Powszechnie uznaje się, że NTI u pacjentów nieobciążonych tyreologicznie nie wymaga leczenia substytucyjnego hormonami tarczycy, a obserwowane nieprawidłowości powinny się wycofać samoistnie. Niemniej, jeśli występuje wysokie ryzyko lub podejrzenie choroby tarczycy, przesiewowe badania laboratoryjne (TSH, fT4, fT3) powinny zostać powtórzone po okresie zdrowienia. Podsumowanie możliwych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych zawarto w tabeli 1.

Zespół niskiej trijodotyroniny w przebiegu COVID-19 jest obserwowany często, a jego wystąpienie powinno skłonić do szczególnie uważnej opieki nad pacjentem, ponieważ stanowi on czynnik niekorzystny rokowniczo — może wiązać się z ciężkim przebiegiem zachorowania, koniecznością przedłużonej hospitalizacji, a w niektórych przypadkach nawet zwiastować śmierć [14, 21–25]. Dane z badania przeprowadzonego w grupie 174 polskich pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 potwierdziły, że występowanie NTI jest bardzo częste (doprawie 67% przypadków w analizie na przestrzeni trzech punktów czasowych i z uwzględnieniem podaży parenteralnych leków sterydowych), a ocena podstawowych parametrów funkcji tarczycy (TSH, fT4, fT3) już w pierwszej dobie hospitalizacji może pomóc w przewidywaniu niekorzystnych wydarzeń, a zwłaszcza konieczności przedłużonego pobytu w szpitalu [25]. Obniżone stężenie fT3 łączy się z niepomyślnym rokowaniem co do przebiegu hospitalizacji, niezależnie od płci, wieku czy wskaźnika masy ciała pacjentów, a podobny trend występuje zarówno u chorych wymagających podaży glikokortykosteroidów (GKS), jak i nieleczonych za ich pomocą [25]. Dostępne dane sugerują, że wraz

z obniżaniem się fT3 może rosnąć ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych [25]. Wynika to najpewniej z faktu, iż stężenie wybranych parametrów tarczycowych koreluje z nasileniem ogólnoustrojowego procesu zapalnego [14, 25, 26].

Niekiedy zaburzenia funkcji tarczycy są jednak niespecyficzne, co może być także skutkiem czynników egzogennych. Istotnym klinicznie aspektem oceny funkcji tarczycy wartym wspomnienia są interakcje lekowe wpływające na oznaczenia laboratoryjne, jednak niewykazujące potencjału do wywołania choroby tarczycy. Pośród szeroko stosowanych leków wpływających na parametry tarczycowe można znaleźć między innymi deksametazon i inne GKS, furosemid czy dopaminę. Interakcje między popularnie stosowanymi lekami a wykładnikami funkcji tarczycy zawarto w tabeli 2.

Interesującym tyreologicznym powikłaniem COVID-19 jest rozwój podostrego zapalenia tarczycy (SAT, *subacute thyroiditis*), powszechnie znanego także jako choroba de Quervaine [27, 28]. Jest to samoograniczające się destrukcyjne zapalenie gruczołu tarczowego będące powikłaniem infekcji wirusowej zazwyczaj górnych dróg oddechowych, najczęściej występujące w stosunku do niej z kilkutygodniowym opóźnieniem. Charakteryzuje się fazowym przebiegiem wynikającym ze swojej patofizjologii: w fazie niekontrolowanego rozpadu tyreocytów występuje tyreotoksykoza, w fazie zdrowienia, przed odbudową aparatu produkującego hormony obwodowe, może wystąpić hipotyreoza; w większości przypadków, po rekonwalescencji, ponownie osiągnane jest stadium eutyreozy. Czynniki wywołujące SAT, inne niż wirus SARS-CoV-2, to między innymi wirusy coxsackie, wirus różyczki czy adenowirusy [29], a niektóre populacje — jak pacjenci wykazujący antygeny zgodności tkankowej (HLA, *human leukocyte antigen*) typu HLA-B*35, HLA-DRB1*01, HLA-C*04:01 oraz HLA-B*18:01 — cechują się wyższym ryzykiem zachorowania na SAT [30].



Jeśli występuje wysokie ryzyko lub podejrzenie choroby tarczycy, przesiewowe badania laboratoryjne (TSH, fT4, fT3) powinny zostać powtórzone po okresie zdrowienia



Interesującym tyreologicznym powikłaniem COVID-19 jest rozwój podostrego zapalenia tarczycy

Tabela 1. Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

Jednostka kliniczna	Badania laboratoryjne	Objawy kliniczne	Badania obrazowe	Leczenie
Tarczyca				
Pierwotna – jawna	↑TSH, ↓fT4 i/lub ↓fT3; możliwe dodatnie przeciwciała przeciw-tarczycowe (anty-TG, anty-TPO)	Wzrost masy ciała, spadek tolerancji wysiłku, nietolerancja zimna, obrzęki, nadmierne rogowacenie naskórka, sucha skóra, wypadanie włosów, bradykardia, chryпка, zaparcia, zmniejszona siła mięśniowa, zaburzenia miesiączkowania (obfite miesiączki), obniżenie nastroju		Suplementacja L-tyroksyny
Niedoczynność tarczycy	↓TSH, ↓fT4 i/lub ↓fT3			Obserwacja; leczenie w wybranych przypadkach (np. ciąży lub plany prokreacyjne, niepłodność, wole, hipercholesterolemia, wysokie miano anty-TPO)
Pierwotna – subkliniczna	↑TSH, N fT4, N fT3	Brak lub słabo wyrażone		Tyreostatyk, beta-adrenolityk, radykalizacja leczenia w postaci leczenia operacyjnego lub izotopowego (jod radioaktywny)
Pierwotna – jawna	↓TSH, ↑fT4 i/lub ↑fT3	Zmniejszenie masy ciała, mniejsza tolerancja wysiłku, nietolerancja ciepła, gładka skóra, nadmierna potliwość, wypadanie włosów, tachykardia, uczucie kołatania serca, hipertensja, biegunka, zmniejszona siła mięśniowa, zaburzenia miesiączkowania (rzadkie miesiączki), zaburzenia nastroju, bezsenność, drżenie drobnofaliste, możliwe wole, niekiedy zmiany oczne (np. wytrzeszcz, retrakcja powiek, obrzęk, zaczerwienienie w chorobie Gravesa-Basedowa)	USG tarczycy; w ściśle wybranych przypadkach scyntygrafia tarczycy	Beta-adrenolityk, usunięcie guza przysadki, analogi somatostatyny jako przygotowanie do zabiegu oraz przy braku możliwości operacji
Nadczynność tarczycy	↑TSH, ↑fT4 i/lub ↑fT3			
Pierwotna – subkliniczna	↓TSH, N fT4, N fT3	Brak lub słabo wyrażone		Leczenie jest wskazane u pacjentów z grup ryzyka (osteoporoza lub/i choroby układu sercowo-naczyniowego; podeszły wiek)
Zespół pozatarczycowy	Zależnie od zaawansowania: ↓fT3, możliwe też ↓fT4, ↓TSH, ↑fT3; dodatkowo wykładniki ciężkiego zachorowania	Brak objawów endokrynopatii, objawy choroby zasadniczej		Leczenie tyreologiczne nie jest konieczne — obserwacja, niezbędne leczenie choroby zasadniczej

Tabela 1. Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

Jednostka kliniczna	Badania laboratoryjne	Objawy kliniczne	Badania obrazowe	Leczenie
Podostre zapalenie tarczycy (choroba de Quervaina)	Zależnie od fazy: jak w jawnej pierwotnej nadczynności lub niedoczynności tarczycy; dodatkowo ↑T ₀ B, ↑CRP, ↑TG, niekiedy ↑przeciwciała anty-TG	Ból/dyskomfort ok. tarczycy, gorączka, przejściowe objawy tyreotoksykozy		Beta-adrenolityk, NLPZ, GKS
nadnercza				
Niedoczynność kory nadnerczy	↑ACTH, ↓kortyzol, ↓glukoza, ↓sód, ↓potas, ↓WBC, ↓NEU, ↑LYMPH	Cisawe przebarwienie skóry i śluzówek, nudności, wymioty, hipotensja, osłabienie, utrata masy ciała	Pomocniczo TK/MR celowane na nadnercza	Hydrokortyzon, fludrokortyzon
Wtórna	↓ACTH, ↓kortyzol, ↓glukoza, ↓sód, ↓WBC, ↓NEU, ↑LYMPH	Objawy mniej nasilone niż w postaci pierwotnej; osłabienie, utrata masy ciała, niekiedy odbarwienie skóry i śluzówek	MR przysadki	Hydrokortyzon, zazwyczaj bez konieczności stosowania fludrokortyzonu
Choroba/zespół Cushinga	Pochodzenia nadnerczowego (zespół Cushinga) pochodzenia centralnego (choroba Cushinga) ektopowa ACTH-zależna (zespół Cushinga)	Centralna dystrybucja tkanki tłuszczowej, twarz księżycowata, wypłnienie dołków nadobojczykowych poduszkami tłuszczowymi, bawoli kark, zaniki mięśni proksymalnych, miopatia, trudno gojące się rany, podbiegnięcia krwawe na skórze, ścieńczała skóra, szerokie, czerwone rozstępny na powłokach, niekiedy cechy wirylizacji, hipertensja, skłonność do infekcji	TK z kontrastem/MR celowane na nadnercza MR przysadki	Usunięcie guza nadnercza, pomocniczo metyrapon, osilodrostat, ketokonazol, niekiedy mitotan (w raku kory nadnercza) Usunięcie guza przysadki, przy braku możliwości operacji/niedoszczętności operacji: pasireotyd, osilodrostat, metyrapon, ketokonazol
Hiperkortyzolemia nienowotworowa (dawniej zespół pseudow-Cushinga)	↑ACTH, często ↑ACTH; dodatkowo wykładniki wzmożonego stresu	objawy jak w hiperkortyzolemii nowotworowej, zazwyczaj słabiej wyrażone, zwłaszcza z pominięciem zmian skórnych	Obrazowanie TK całego ciała, optymalnie w opcji HR (poszukiwanie ogniska), PET Pomocniczo TK/MR celowane na nadnercza, MR przysadki (wykluczenie obecności guza), inne według wskazań klinicznych	Usunięcie guza ektopowego, analogi somatostatyny przy braku możliwości operacji/braku lokalizacji zmiany, leczenie onkologiczne Leczenie choroby podstawowej powodującej odpowiedź w postaci hiperkortyzolemii

Objaśnienia skrótów w tekście

Tabela 2. Interakcje między popularnie stosowanymi lekami a wykładnikami funkcji tarczycy

Obserwowane nieprawidłowości	Przykładowe leki wpływające na oznaczenie
Tarczycza	
↓ wydzielania TSH	GKS, analogi somatostatyny, dobutamina
↓ wiązania T4 do białek transportowych (TBG)	Furosemid, heparyna, salicylany, wybrane NLPZ
↑ klirensu nerkowego T4	Karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, rifampicyna
↓ konwersji fT4 do fT3	GKS, amiodaron, propylotiouracyl, beta-adrenolityki (zwłaszcza w wysokich dawkach)
↑ stężenia białek transportowych (TBG)	Estrogeny, tamoksifen, mitotan
↓ stężenia białek transportowych (TBG)	Androgeny, danazol, GKS
Interferencja z oznaczeniami biochemicznymi	Biotyna
Nadnercza	
↑ stężenia białek transportowych (CBG)	Estrogeny, tamoksifen, mitotan
↑ klirensu nerkowego kortyzolu	Karbamazepina, fenofibrat
Interferencja z testami dynamicznymi hamowania deksametazonem wskutek interakcji lekowych dotyczących cytochromów wątrobowych	GKS, karbamazepina, klarytromycyna, erytromycyna, rifampicyna, kwas walproinowy, diltiazem, werapamil, worikonazol, ketokonazol

Objaśnienia skrótów w tekście

Interesującym zjawiskiem wydaje się raportowana zależność między szczepieniem przeciwko COVID-19 a występowaniem zapalenia tarczycy

Kliniczne objawy choroby to ból lub dyskomfort okolicy tarczycy, osłabienie, gorączka; niekiedy objawy te dominowane i maskowane są przez kliniczne cechy tyreotoksykozy, takie jak utrata masy ciała, drobnofaliste drżenie mięśniowe albo tachykardia. W badaniach biochemicznych uwagę zwracają podwyższone markery zapalne [zwłaszcza opad Bierneckiego (OB) i białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*)], wykładniki tyreotoksykozy: niskie stężenie TSH (często poniżej progu czułości metody laboratoryjnej), wysokie stężenia fT4 i fT3; obserwowane bywają także podwyższone stężenia tyreoglobuliny (TG) mogącej służyć za marker uszkodzenia miąższu tarczycy oraz dodatnie przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie (anty-TG). Jak już wspomniano, SAT wykazuje tendencję do samoograniczenia, dlatego leczenie można najczęściej sprowadzić do wsparcia objawowego: podaży beta-adrenolityków, niesteroidowych leków przeciwzapalnych i GKS. Podostre zapalenie tarczycy w przebiegu COVID-19 zwykle jest odroczone w czasie od infekcji koronawirusowej — według danych zgromadzonych

w dostępnych przeglądach systematycznych zarówno średnia, jak i mediana między zachorowaniem na COVID-19 a rozwojem po-covidowego SAT mieszczą się w przedziale 25–30 dni [27, 28]. Równoczesne występowanie COVID-19 i SAT jest rzadkie, dotycząc jedynie 12,5% analizowanych przypadków [27]. Interesującym zjawiskiem wydaje się raportowana zależność między szczepieniem przeciwko COVID-19 a występowaniem zapalenia tarczycy [31]. Dostępny przegląd systematyczny 51 pacjentów z SAT związanym ze szczepieniem przeciwko COVID-19 szacuje średni czas rozwoju schorzenia na 6,5–20 dni (zależnie od tego, która z kolei dawka szczepienia była przyjęta), a większość opisywanych przypadków dotyczyła pacjentek płci żeńskiej (prawie 75% przypadków) w młodym wieku (mediana 39,5 roku) [31]. Podaż szczepionki typu mRNA (Moderna mRNA-1273 albo Pfizer/BioNTech BNT162b2) poprzedzała SAT u 66% z analizowanych chorych [31]. W związku z typowo opóźnionym w stosunku do zachorowania na COVID-19 występowaniem SAT, szczególnie istotne wydaje się am-

bulatoryjne monitorowanie funkcji tarczycy u ozdrowieńców. Choroba ma zwykle łagodny przebieg i ryzyko jej rozwoju nie powinno prowadzić do odroczenia lub odstąpienia od szczepienia przeciw COVID-19.

W światowej literaturze pojawiają się opisy przypadków dotyczących innych form zapalenia tarczycy, takich jak choroba Gravesa-Basedowa czy choroba Hashimoto, powiązanych z infekcją COVID-19, jednak nie wydają się częste [32]. W badaniu wśród polskiej populacji oceniono częstość występowania przeciwciał przeciwciężkowców u chorych na COVID-19, stwierdzając obecność przeciwciał anti-TG u 7,3% pacjentów, a przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie (anty-TPO) — u 7,9%. Co więcej, analiza ryzyka związanego z hospitalizacją wyrażonego jako pierwszorzędowy punkt końcowy, w skład którego wchodziły wentylacja mechaniczna, wentylacja nieinwazyjna [NIV (*non-invasive ventilation*)/CPAP (*continuous positive airway pressure*)/HFNO (*high-flow nasal oxygen*)], podaż amin presyjnych, przedłużona hospitalizacja trwająca przynajmniej 10 dni lub śmierć, nie wykazała tendencji do zwiększonego ryzyka w grupie pacjentów z obecnymi przeciwciałami przeciw tkance tarczycy [25].

Schematyczną procedurę diagnostyczno-leczniczą służącą ocenie funkcji tarczycy u pacjentów z COVID-19 przedstawiono na rycinie 1, a uzupełniono w tabelach 1 i 2.

WYBRANE ASPEKTY FUNKCJI NADNERCZY ZWIĄZANE Z COVID-19

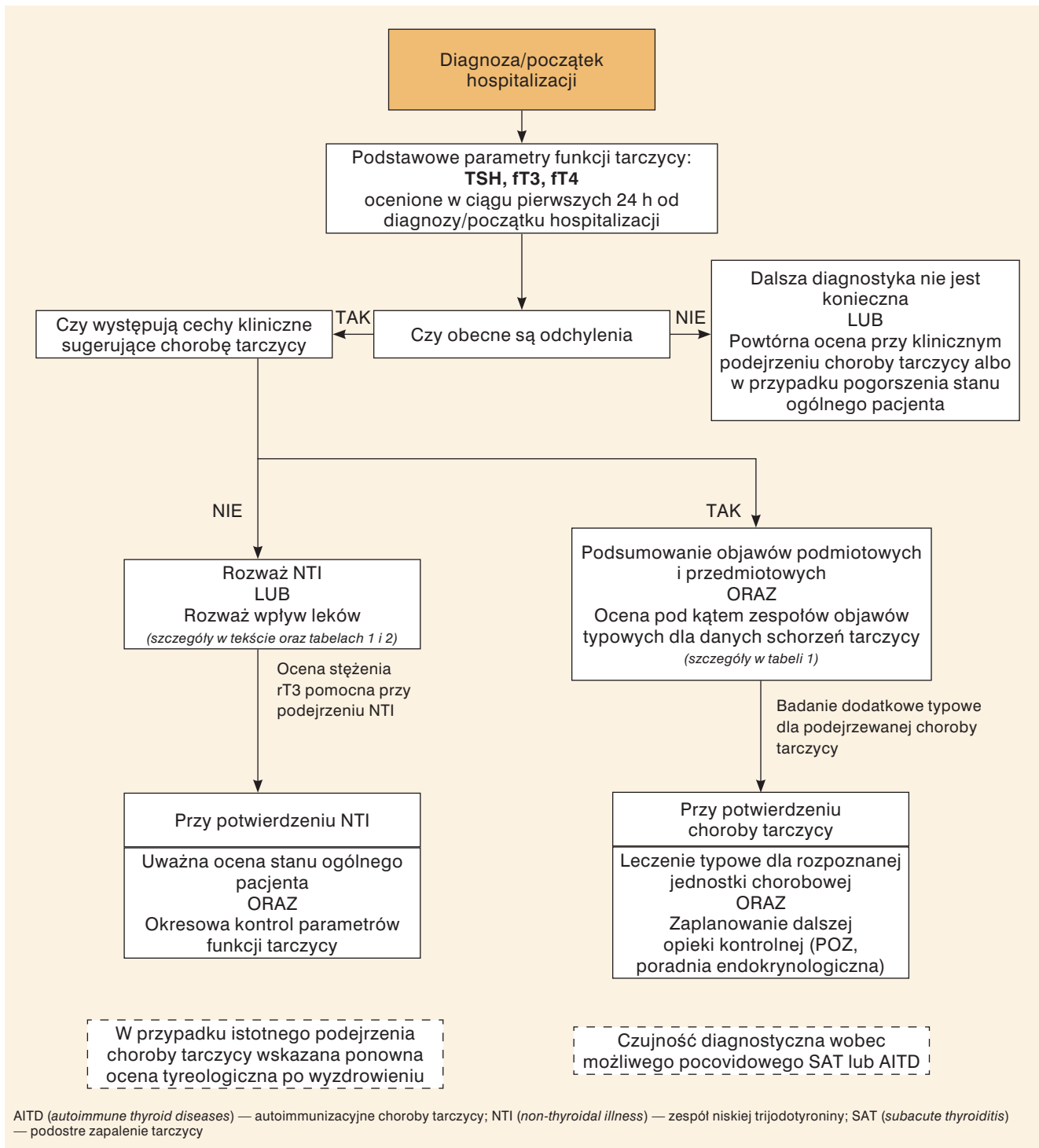
Ocena funkcji nadnerczy w przebiegu COVID-19 może być trudna zarówno w kontekście wzmożonego stresu wywołanego infekcją, jak i z powodu GKS znajdujących zastosowanie u niewydolnych oddechowo pacjentów [33]. Wyniki badania RECOVERY potwierdziły zasadność leczenia pacjentów niewydolnych oddechowo z powodu COVID-19 syntetycznym GKS o wysokiej sile działania — deksametazonem [34]. Egzogenne glikokortykosteroidy istotnie wpływają na funkcję osi przysadkowo-nadnerczowej, hamując

centralne wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*) na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego, co prowadzi do zahamowania wydzielania endogennego kortyzolu przez nadnercza wskutek braku stymulacji przez ACTH. Stanowi to szczególnie istotny problem przy długotrwałej steroidoterapii, ponieważ może prowadzić do rozwoju wtórnej niedoczynności kory nadnerczy [35]. W związku z powyższym, GKS powinny być stosowane w możliwie jak najmniejszych dawkach przez możliwie jak najkrótszy czas, a ich odstawianie powinno być stopniowe [35]. Glikokortykosteroidy działają prozakrzepowo, permissywnie wobec infekcji bakteryjnych i oportunistycznych, mogą powodować hipertensję, hiperglikemię, zaburzenia elektrolitowe, a przyjmowane długotrwale także miopatię, osteoporozę i zaburzenia psychiczne [35]. Niemniej, ich stosowanie jako leków potencjalnie ratujących życie w COVID-19 nie powinno być pomijane, jeśli zachodzą przesłanki kliniczne niezbędne do rozpoczęcia leczenia.

Kortyzol jest znany jako główny hormon odpowiadający za mechanizmy „walki i ucieczki”, zwiększający szansę przeżycia w warunkach wzmożonego stresu. Gospodarka kortyzolowa u pacjentów poddanych długotrwałemu stresowi fizycznemu i/lub psychicznemu często jest zaburzona i naśladuje wzorzec typowy dla hiperkortyzolemii endogennej (CS, *Cushing's syndrome*) [36]. Co ciekawe, wzorzec wydzielania kortyzolu zazwyczaj zmienia się w trakcie zachorowania: początkowo wysokie stężenie faktycznie jest skutkiem hiperaktywacji osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, jednak z czasem zależy głównie od działających lokalnie czynników niezależnych od ACTH, takich jak lokalny wpływ prozapalnych cytokin [np. interleukina-6 (IL-6, *interleukine 6*)], a także redukcja degradacji kortyzolu i jego wydalania przez nerki [37–39]. Podsumowanie 11 badań oryginalnych skupionych na funkcji nadnerczy w COVID-19 wskazało,



Ocena funkcji nadnerczy w przebiegu COVID-19 może być trudna zarówno w kontekście wzmożonego stresu wywołanego infekcją, jak i z powodu GKS znajdujących zastosowanie u niewydolnych oddechowo pacjentów



Rycina 1. Schematyczna procedura diagnostyczno-lecznicza służąca ocenie funkcji tarczycy u pacjentów z COVID-19

że analiza stężenia kortyzolu u pacjentów z COVID-19 może przynieść dwójakie wnioski, z jednej strony wskazując na wykładniki niedoczynności kory nadnerczy, natomiast z drugiej — korelując wysokie stężenie kortyzolu z cięższym przebiegiem choroby oraz

wyższym ryzykiem zgonu [39, 40]. Wyniki projektu prowadzonego w grupie polskich pacjentów podkreśliły istotność wczesnej oceny stężenia kortyzolu u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19, ponieważ oznaczone już w pierwszej dobie pobytu u pa-

cjentów niewymagających podaży steroidów mogło pomóc w przewidzeniu zdarzeń niepożądanych. Wśród pacjentów nieleczonych steroidami, stężenie kortyzolu było istotnie wyższe u osób spełniających założenia złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego [wentylacja mechaniczna, wentylacja nieinwazyjna (NIV/CPAP/HFNO), podaż amin presyjnych, przedłużona hospitalizacja trwająca przynajmniej 10 dni lub śmierć] niż u osób tych założeń niespełniających. Co więcej, wśród pacjentów z funkcją nadnerczy zdefiniowaną jako nieprawidłowa istotnie częściej dochodziło do spełnienia założeń pierwszorzędowego punktu końcowego niż u pacjentów z prawidłową funkcją nadnerczy [41]. Wzmoczony wyrzut kortyzolu w odpowiedzi na COVID-19 był także obserwowany w innych ocenianych populacjach, wskazując na podwyższone stężenie kortyzolu jako czynnik predysponujący do zwiększonej śmiertelności [42, 43]. Zauważono, że stężenie kortyzolu dodatnio korelowało z poziomem parametrów zapalenia, zwłaszcza z białkiem C-reaktywnym oraz IL-6 będącą istotną składową burzy cytokinowej obecnej w ciężkich postaciach COVID-19 [41]. Ponadto sugerowano, że IL-6 może pełnić funkcję uzupełniającą dla ACTH u pacjentów z COVID-19 [39].

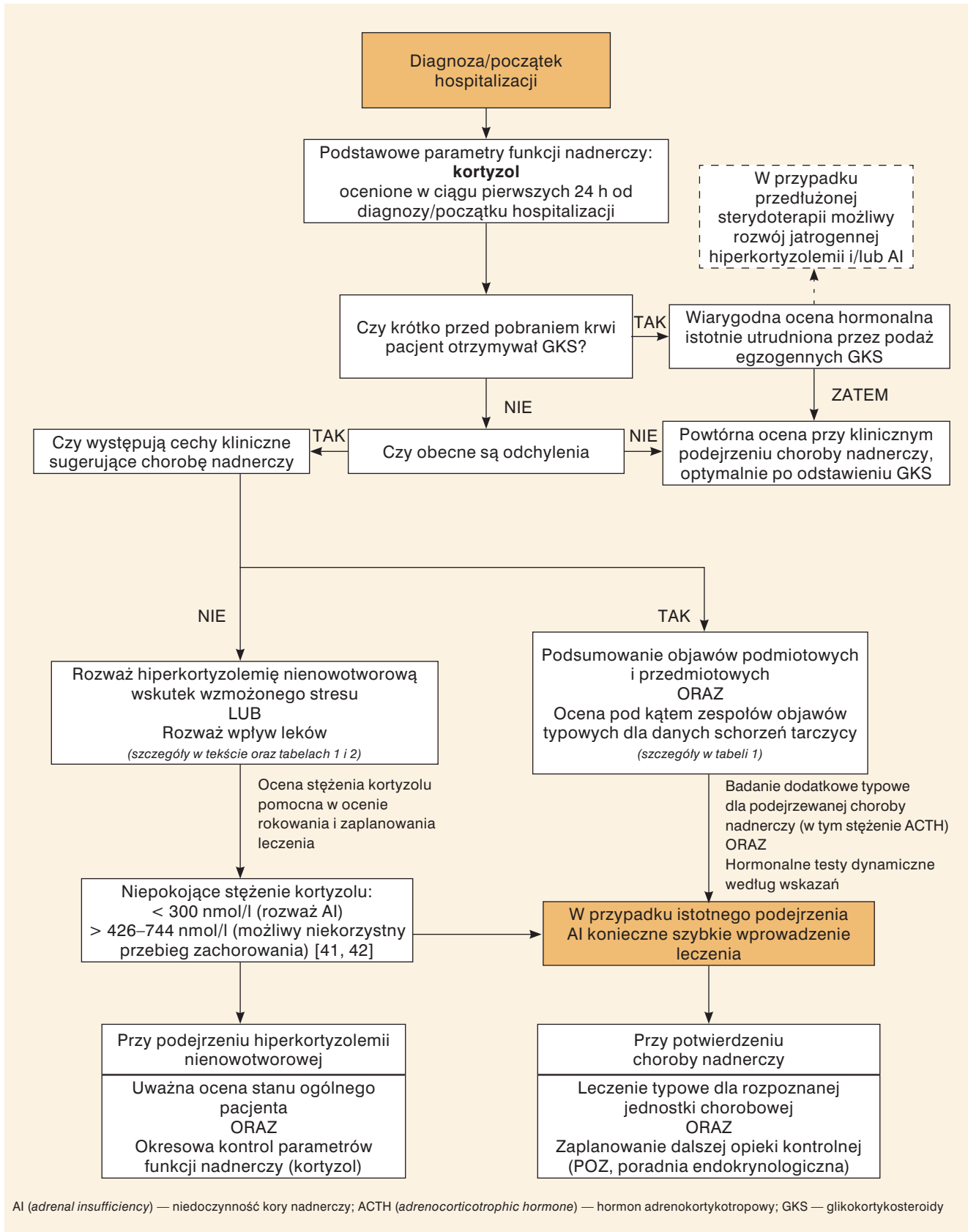
Nienowotworowa hiperkortyzolemia w przebiegu COVID-19, podobnie jak w przebiegu innych chorób zapalnych, nie jest wskazaniem do leczenia, jednak chorzy powinni być bacznie obserwowani, zwłaszcza wobec prezentowanych doniesień łączących wysokie stężenie kortyzolu z wyższym ryzykiem przebiegu zachorowania. Jeżeli u chorego hospitalizowanego z COVID-19 pojawia się istotne podejrzenie endogennej autonomicznej hiperkortyzolemii w postaci zespołu lub choroby Cushinga, właściwa diagnostyka hormonalna powinna zostać przeprowadzona tak szybko jak to możliwe, a pacjent powinien być zakwalifikowany do grupy wysokiego ryzyka przebiegu COVID-19 ze względu na immunoinkompetencję i wiele powikłań metabolicznych

oraz hematologicznych będących elementami choroby podstawowej. Cechy typowe dla hiperkortyzolemii autonomicznej to centralna dystrybucja tkanki tłuszczowej z obecnością charakterystycznej twarzy księżycowatej, wypełnienia dołków nadobojczykowych tkanką tłuszczową oraz bawolego karku, hipertensja, hiperglikemia, dyselektrolicemia (hipernatremia, hipokaliemia), miopatia – zwłaszcza dotycząca mięśni proksymalnych, osteoporoza, zaburzenia miesiączkowania, odporności oraz nastroju. Podane objawy są rezultatem aktywności hormonalnej guza typowo zlokalizowanego w przysadce lub nadnerczach, ale mogą też wynikać z ektopowej produkcji ACTH, na przykład przez komórki rakowiaka czy raka drobnokomórkowego płuca. Rzadką prezentacją CS jest jego postać cykliczna będąca efektem intermitującego wydzielania ACTH przez guzy przysadki; w takim przypadku nasilenie objawów oraz skala odchyłań w badaniach hormonalnych są zmienne zależnie od fazy aktywności wydzielniczej guza [44]. W przypadku potwierdzenia hiperkortyzolemii nowotworowej optymalną i podstawową metodą leczenia jest wycięcie guza. Niektórzy pacjenci będą wymagać uzupełniającego leczenia farmakologicznego lub radioterapii [45, 46]. Optymalnej kontroli wymagają także powikłania hiperkortyzolemii, takie jak nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca [35].

Drugą stroną spektrum patologii nadnerczy, których występowanie łączy się z COVID-19, stanowi niedoczynność kory nadnerczy (AI, *adrenal insufficiency*). Często prezentuje się w sposób niespecyficzny i bywa klinicznie niezauważana lub pomijana, jednak nieleczona może doprowadzić do przełomu nadnerczowego i śmierci. Typowe cechy kliniczne AI to hipotensja, osłabienie, utrata masy ciała, hipoglikemia, zaburzenia elektrolitowe (hiponatremia, hiperkaliemia), nudności, wymioty. W przypadku pierwotnej AI może dojść do typowego przebarwienia skóry i śluzówek na kolor brązowy, opisywanego także jako cisawy. Co istotne, w przebiegu wtórnej AI



Nienowotworowa hiperkortyzolemia w przebiegu COVID-19, podobnie jak w przebiegu innych chorób zapalnych, nie jest wskazaniem do leczenia, jednak chorzy powinni być bacznie obserwowani



Rycina 2. Schematyczna procedura diagnostyczno-lecznicza służąca ocenie funkcji nadnerczy u pacjentów z COVID-19

powstałej wskutek niedomogi przysadki i/lub podwzgórza przebarwienie to nie występuje. Istnieją doniesienia sugerujące możliwy rozwój AI u chorych na COVID-19 [47–49]. Według wyników dostępnego badania obserwacyjnego przeprowadzonego w grupie 28 pacjentów z COVID-19 blisko 1/3 pacjentów prezentowała obniżone stężenie kortyzolu w surowicy przy założeniu progu odcięcia normy dla porannego stężenia kortyzolu w toku ostrego zachorowania jako > 300 nmol/l [49]. Znany jest fenomen funkcjonalnej niedomogi nadnerczowej w przebiegu ciężkich zachorowań infekcyjnych wynikający z wielu modyfikacji biologicznych wpływających na dostępność kortyzolu [50, 51]. Jednocześnie nie można pominąć opisywanych przypadków uszkodzenia nadnerczy w przebiegu COVID-19 wskutek powikłań krwotocznych, co może skutkować zmniejszeniem rezerwy nadnerczowej [52, 53]. Niemniej, istnieją także dane potwierdzające bezpośrednią infiltrację nadnerczy przez wirus SARS-CoV-2 bez cech uogólnionego uszkodzenia nadnerczy, co tylko podkreśla złożoność fenomenu AI w COVID-19 [10].

Każde podejrzenie AI wymaga niezwłocznej weryfikacji i leczenia. W przypadku istotnego podejrzenia występowania AI, a zwłaszcza przełomu nadnerczowego, konieczne jest niezwłoczne podjęcie typowego leczenia (dożylnie: hydrokortyzon, płynoterapia), możliwie po zabezpieczeniu próbek krwi żyłnej do oceny stężenia kortyzolu w surowicy oraz ACTH w osoczu. W celu wstępnego zabezpieczenia chorego z podejrzeniem AI należy podać dożylnie 100 mg hydrokortyzonu (w przypadku braku dostępu dożylnego możliwa początkowa podaż domięśniowa), a następnie 200 mg hydrokortyzonu we wlewie dożylnym trwającym 24 h lub, alternatywnie, dawki 50 mg hydrokortyzonu parenteralnie co 6 h, następnie stopniowo redukując dawkę leku do substytucyjnej [54, 55]. Standardowa doustna substytucja hydrokortyzonem w leczeniu długotrwałym 15–25 mg dziennie

z podziałem na dwie, trzy dawki; rozważona powinna być także substytucja mineralokortykosteroidów (fludrokortyzon), a w razie potrzeby również androgenów. Pacjenci obciążeni AI bezwzględnie wymagają zwiększenia dawki substytucyjnej GKS w przypadku wzmożonego stresu, takiego jak ostra infekcja czy leczenie operacyjne. Jeżeli występują biegunka i/lub wymioty – wskutek dekompenсации AI lub chorób towarzyszących – konieczna jest parenteralna podaż GKS. Testem referencyjnym pozwalającym potwierdzić lub wykluczyć rozpoznanie jest w przypadkach wątpliwych test stymulacji syntetycznym ACTH [54]. Test stymulacji syntetycznym ACTH (np. Synacthen®) polega na dożylniej podaży 250 μ g analogu ACTH oraz ocenie stężenia kortyzolu w surowicy 30 oraz 60 minucie po podaży preparatu. Stężenie kortyzolu powyżej 500 nmol/l w którymkolwiek z ocenianych punktów wyklucza podejrzenie pierwotnego AI [54].

Schematyczną procedurę diagnostyczno-leczniczą służącą ocenie funkcji nadnerczy u pacjentów z COVID-19 przedstawiono w rycinie 2 i uzupełniono w tabelach 1 i 2.

PODSUMOWANIE

Mimo że dotychczasowe wytyczne postępowania w COVID-19 nie zawierają zaleceń dotyczących rutynowej oceny parametrów endokrynologicznych, dostępne dane sugerują istotne role kliniczną i predykcyjną wykładników funkcji hormonalnej. Szerokie spektrum obserwowanych odchyłeń może stanowić wyzwanie dla klinicystów. W przypadku NTI postawa wyczekująca z systematyczną oceną stanu klinicznego pacjentów wydaje się rozwiązaniem optymalnym. Personel medyczny powinien być też przygotowany na możliwość wystąpienia AI, którego nieleczona ekstremalna forma — przełom nadnerczowy — może doprowadzić do zgonu pacjenta. Dodatkowym wyzwaniem może się okazać SAT rozwijający się często w odstępie czasowym od zachorowania na COVID-19, a niekiedy nawet po



Istnieją także dane potwierdzające bezpośrednią infiltrację nadnerczy przez wirus SARS-CoV-2 bez cech uogólnionego uszkodzenia nadnerczy

szczepieniu przeciw COVID-19. Dalsze badania obserwacyjne i interwencyjne powinny poszerzyć naszą obecną wiedzę na temat funkcji endokrynej w COVID-19.

PIŚMIENNICTWO:

- Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020; 91(1): 157–160, doi: [10.23750/abm.v91i1.9397](https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397), indexed in Pubmed: [32191675](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32191675/).
- Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ.* 2020; 368: m1198, doi: [10.1136/bmj.m1198](https://doi.org/10.1136/bmj.m1198), indexed in Pubmed: [32217618](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217618/).
- Gao YD, Ding M, Dong X, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* 2021; 76(2): 428–455, doi: [10.1111/all.14657](https://doi.org/10.1111/all.14657), indexed in Pubmed: [33185910](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33185910/).
- Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(24): 759–765, doi: [10.15585/mmwr.mm6924e2](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2), indexed in Pubmed: [32555134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32555134/).
- Wang D, Hu Bo, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323(11): 1061–1069, doi: [10.1001/jama.2020.1585](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585), indexed in Pubmed: [32031570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32031570/).
- Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004; 203(2): 631–637, doi: [10.1002/path.1570](https://doi.org/10.1002/path.1570), indexed in Pubmed: [15141377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15141377/).
- Li MY, Li L, Zhang Y, et al. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty.* 2020; 9(1): 45, doi: [10.1186/s40249-020-00662-x](https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x), indexed in Pubmed: [32345362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32345362/).
- Park GC, Lee HW, Kim JM, et al. ACE2 and TMPRSS2 Immunolocalization and COVID-19-Related Thyroid Disorder. *Biology (Basel).* 2022; 11(5), doi: [10.3390/biology11050697](https://doi.org/10.3390/biology11050697), indexed in Pubmed: [35625425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35625425/).
- Mao Y, Xu Bo, Guan W, et al. The Adrenal Cortex, an Underestimated Site of SARS-CoV-2 Infection. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 593179, doi: [10.3389/fendo.2020.593179](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.593179), indexed in Pubmed: [33488517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33488517/).
- Kanczkowski W, Evert K, Stadtmüller M, et al. COVID-19 targets human adrenal glands. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2022; 10(1): 13–16, doi: [10.1016/s2213-8587\(21\)00291-6](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00291-6).
- Jakovac H, Ferencić A, Stemberger C, et al. Detection of Sars-Cov-2 antigens in thyroid gland showing histopathological features of subacute thyroiditis. *Eur Thyroid J.* 2022; 11(2), doi: [10.1530/ETJ-22-0005](https://doi.org/10.1530/ETJ-22-0005), indexed in Pubmed: [35166214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35166214/).
- Macedo S, Pestana A, Santos L, et al. Detection of SARS-CoV-2 infection in thyroid follicular cells from a COVID-19 autopsy series. *Eur Thyroid J.* 2022; 11(4), doi: [10.1530/ETJ-22-0074](https://doi.org/10.1530/ETJ-22-0074), indexed in Pubmed: [35900859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35900859/).
- Van den Berghe G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. *Thyroid.* 2014; 24(10): 1456–1465, doi: [10.1089/thy.2014.0201](https://doi.org/10.1089/thy.2014.0201), indexed in Pubmed: [24845024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24845024/).
- Campi I, Bulgarelli I, Dubini A, et al. The spectrum of thyroid function tests during hospitalization for SARS COV-2 infection. *Eur J Endocrinol.* 2021; 184(5): 699–709, doi: [10.1530/EJE-20-1391](https://doi.org/10.1530/EJE-20-1391), indexed in Pubmed: [33683214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33683214/).
- Sam S, Corbridge TC, Mokhlesi B, et al. Cortisol levels and mortality in severe sepsis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 60(1): 29–35, doi: [10.1111/j.1365-2265.2004.01923.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.01923.x), indexed in Pubmed: [14678284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14678284/).
- Tan T, Khoo B, Mills E, et al. Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2020; 8(8): 659–660, doi: [10.1016/s2213-8587\(20\)30216-3](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30216-3).
- Vakhshoori M, Heidarpour M, Bondariyan N, et al. Adrenal Insufficiency in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Infected Patients without Preexisting Adrenal Diseases: A Systematic Literature Review. *Int J Endocrinol.* 2021; 2021: 2271514, doi: [10.1155/2021/2271514](https://doi.org/10.1155/2021/2271514), indexed in Pubmed: [34539780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34539780/).
- Lee WK, Hwang S, Kim D, et al. Distinct Features of Nonthyroidal Illness in Critically Ill Patients With Infectious Diseases. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(14): e3346, doi: [10.1097/MD.0000000000003346](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003346), indexed in Pubmed: [27057916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27057916/).
- Lee S, Farwell AP. Euthyroid Sick Syndrome. *Compr Physiol.* 2016; 6(2): 1071–1080, doi: [10.1002/cphy.c150017](https://doi.org/10.1002/cphy.c150017), indexed in Pubmed: [27065175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27065175/).
- Halsall DJ, Oddy S. Clinical and laboratory aspects of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T3). *Ann Clin Biochem.* 2021; 58(1): 29–37, doi: [10.1177/0004563220969150](https://doi.org/10.1177/0004563220969150), indexed in Pubmed: [33040575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33040575/).
- Giovanella L, Ruggeri RM, Ovčariček PP, et al. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with COVID-19: a systematic review. *Clin Transl Imaging.* 2021; 9(3): 233–240, doi: [10.1007/s40336-021-00419-y](https://doi.org/10.1007/s40336-021-00419-y), indexed in Pubmed: [33728279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33728279/).
- Zhang Y, Lin F, Tu W, et al. medical team from Xiangya Hospital to support Hubei, China. Thyroid dysfunction may be associated with poor outcomes in patients with COVID-19. *Mol Cell Endocrinol.* 2021; 521: 111097, doi: [10.1016/j.mce.2020.111097](https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.111097), indexed in Pubmed: [33278491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33278491/).
- Chen M, Zhou W, Xu W. Thyroid Function Analysis in 50 Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *Thyroid.* 2021; 31(1): 8–11, doi: [10.1089/thy.2020.0363](https://doi.org/10.1089/thy.2020.0363), indexed in Pubmed: [32600165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32600165/).
- Beltrão FE, Beltrão DC, Carvalho G, et al. Thyroid Hormone Levels During Hospital Admission Inform Disease Severity and Mortality in COVID-19 Patients. *Thyroid.* 2021; 31(11): 1639–1649, doi: [10.1089/thy.2021.0225](https://doi.org/10.1089/thy.2021.0225), indexed in Pubmed: [34314259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34314259/).
- Świątkowska-Stodulska R, Berlińska A, Puchalska-Reglińska E. Thyroid Function, Inflammatory Response, and Glucocorticoids in COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 939842, doi: [10.3389/fendo.2022.939842](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.939842), indexed in Pubmed: [35966079](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35966079/).

26. Wang W, Su X, Ding Y, et al. Thyroid Function Abnormalities in COVID-19 Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 623792, doi: [10.3389/fendo.2020.623792](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.623792), indexed in Pubmed: [33679608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33679608/).
27. Trimboli P, Cappelli C, Croce L, et al. COVID-19-Associated Subacute Thyroiditis: Evidence-Based Data From a Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 707726, doi: [10.3389/fendo.2021.707726](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.707726), indexed in Pubmed: [34659109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34659109/).
28. Christensen J, O'Callaghan K, Sinclair H, et al. Risk factors, treatment and outcomes of subacute thyroiditis secondary to COVID-19: a systematic review. *Intern Med J*. 2022; 52(4): 522–529.
29. Stasiak M, Lewiński A. New aspects in the pathogenesis and management of subacute thyroiditis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021; 22(4): 1027–1039, doi: [10.1007/s11154-021-09648-y](https://doi.org/10.1007/s11154-021-09648-y), indexed in Pubmed: [33950404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33950404/).
30. Stasiak M, Tymoniuk B, Michalak R, et al. Subacute Thyroiditis is Associated with , - and --The Significance of the New Molecular Background. *J Clin Med*. 2020; 9(2), doi: [10.3390/jcm9020534](https://doi.org/10.3390/jcm9020534), indexed in Pubmed: [32079059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32079059/).
31. Ippolito S, Gallo D, Rossini A, et al. SARS-CoV-2 vaccine-associated subacute thyroiditis: insights from a systematic review. *J Endocrinol Invest*. 2022; 45(6): 1189–1200, doi: [10.1007/s40618-022-01747-0](https://doi.org/10.1007/s40618-022-01747-0), indexed in Pubmed: [35094372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35094372/).
32. Naguib R. Potential relationships between COVID-19 and the thyroid gland: an update. *J Int Med Res*. 2022; 50(2): 3000605221082898, doi: [10.1177/03000605221082898](https://doi.org/10.1177/03000605221082898), indexed in Pubmed: [35226548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35226548/).
33. Table of Contents | COVID-19 Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/about-the-guidelines/table-of-contents/> (24.06.2022).
34. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(8): 693–704, doi: [10.1056/NEJMoa2021436](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436), indexed in Pubmed: [32678530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32678530/).
35. Berlińska A, Świątkowska-Stodulska R, Sworczak K. Old Problem, New Concerns: Hypercortisolemia in the Time of COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 711612, doi: [10.3389/fendo.2021.711612](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.711612), indexed in Pubmed: [34675878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34675878/).
36. Berlińska A, Świątkowska-Stodulska R, Sworczak K. Factors Affecting Dexamethasone Suppression Test Results. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019; 128(10): 667–671, doi: [10.1055/a-1017-3217](https://doi.org/10.1055/a-1017-3217).
37. Boonen E, Bornstein SR, Van den Berghe G. New insights into the controversy of adrenal function during critical illness. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3(10): 805–815, doi: [10.1016/S2213-8587\(15\)00224-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00224-7), indexed in Pubmed: [26071883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26071883/).
38. Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness. *N Engl J Med*. 2013; 368(16): 1477–1488, doi: [10.1056/NEJMoa1214969](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214969), indexed in Pubmed: [23506003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23506003/).
39. Yavropoulou MP, Filippa MG, Mantzou A, et al. Alterations in cortisol and interleukin-6 secretion in patients with COVID-19 suggestive of neuroendocrine-immune adaptations. *Endocrine*. 2022; 75(2): 317–327, doi: [10.1007/s12020-021-02968-8](https://doi.org/10.1007/s12020-021-02968-8), indexed in Pubmed: [35043384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35043384/).
40. Amiri-Dashatan N, Koushki M, Parsamanesh N, et al. Serum cortisol concentration and COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *J Investig Med*. 2022; 70(3): 766–772, doi: [10.1136/jim-2021-001989](https://doi.org/10.1136/jim-2021-001989), indexed in Pubmed: [35058334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35058334/).
41. Świątkowska-Stodulska R, Berlińska A, Puchalska-Reglińska E. Cortisol as an Independent Predictor of Unfavorable Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients. *Biomedicines*. 2022; 10(7), doi: [10.3390/biomedicines10071527](https://doi.org/10.3390/biomedicines10071527), indexed in Pubmed: [35884833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35884833/).
42. Tan T, Khoo B, Mills E, et al. Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020; 8(8): 659–660, doi: [10.1016/s2213-8587\(20\)30216-3](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30216-3).
43. Ramezani M, Simani L, Karimialavijeh E, et al. The Role of Anxiety and Cortisol in Outcomes of Patients With Covid-19. *Basic Clin Neurosci*. 2020; 11(2): 179–184, doi: [10.32598/bcn.11.covid19.1168.2](https://doi.org/10.32598/bcn.11.covid19.1168.2), indexed in Pubmed: [32855777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32855777/).
44. Świątkowska-Stodulska R, Berlińska A, Stefańska K, et al. Cyclic Cushing's Syndrome - A Diagnostic Challenge. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 658429, doi: [10.3389/fendo.2021.658429](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.658429), indexed in Pubmed: [33967962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33967962/).
45. Arnaldi G, Cardinaletti M, Boscaro M. Advances in medical treatment of Cushing's disease. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2007; 2(6): 735–743, doi: [10.1586/17446651.2.6.735](https://doi.org/10.1586/17446651.2.6.735), indexed in Pubmed: [30290469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30290469/).
46. Nieman L, Biller B, Findling J, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *European Journal of Endocrinology*. 2009, doi: [10.1530/eje-09-0695](https://doi.org/10.1530/eje-09-0695).
47. Hashim M, Athar S, Gaba WH. New onset adrenal insufficiency in a patient with COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2021; 14(1), doi: [10.1136/bcr-2020-237690](https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237690), indexed in Pubmed: [33462013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33462013/).
48. Sánchez J, Cohen M, Zapater JL, et al. Primary Adrenal Insufficiency After COVID-19 Infection. *AACE Clin Case Rep*. 2022; 8(2): 51–53, doi: [10.1016/j.aace.2021.11.001](https://doi.org/10.1016/j.aace.2021.11.001), indexed in Pubmed: [34805497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34805497/).
49. Alzahrani AS, Mukhtar N, Aljomaiah A, et al. The Impact of COVID-19 Viral Infection on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Endocr Pract*. 2021; 27(2): 83–89, doi: [10.1016/j.eprac.2020.10.014](https://doi.org/10.1016/j.eprac.2020.10.014), indexed in Pubmed: [33554871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33554871/).
50. Annane D, Pastores SM, Arlt W, et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI): a narrative review from a Multispecialty Task Force of the Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Intensive Care Med*. 2017; 43(12): 1781–1792, doi: [10.1007/s00134-017-4914-x](https://doi.org/10.1007/s00134-017-4914-x), indexed in Pubmed: [28940017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28940017/).
51. Supuran CT, Capasso C, Jensterle M, et al. The Relationship between COVID-19 and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: A Large Spectrum from Glucocorticoid Insufficiency to Excess — The CAPISCO International Expert Panel. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(13), doi: [10.3390/ijms23137326](https://doi.org/10.3390/ijms23137326), indexed in Pubmed: [35806331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35806331/).

52. Elkhoully MMN, Elazzab AA, Moghul SS. Bilateral adrenal hemorrhage in a man with severe COVID-19 pneumonia. *Radiol Case Rep.* 2021; 16(6): 1438–1442, doi: [10.1016/j.radcr.2021.03.032](https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.03.032), indexed in Pubmed: [33815638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33815638/).
53. Frankel M, Feldman I, Levine M, et al. Bilateral Adrenal Hemorrhage in Coronavirus Disease 2019 Patient: A Case Report. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(12), doi: [10.1210/clinem/dgaa487](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa487), indexed in Pubmed: [32738040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32738040/).
54. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(2): 364–389, doi: [10.1210/jc.2015-1710](https://doi.org/10.1210/jc.2015-1710), indexed in Pubmed: [26760044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26760044/).
55. Dineen R, Thompson CJ, Sherlock M. Adrenal crisis: prevention and management in adult patients. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2019; 10: 2042018819848218, doi: [10.1177/2042018819848218](https://doi.org/10.1177/2042018819848218), indexed in Pubmed: [31223468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31223468/).

nadciśnienie tętnicze praktycznie

XXI KONFERENCJA PISM PTNT

arterial
hypertension

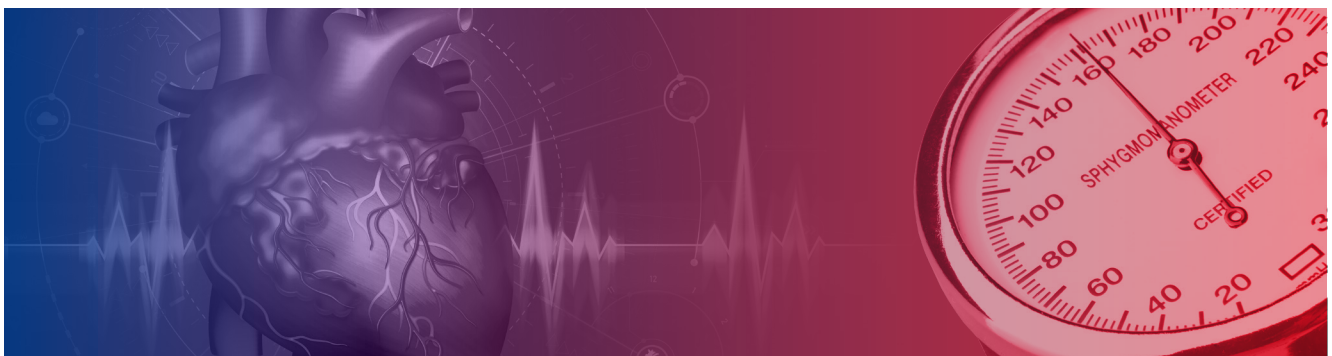
nadciśnienie
tętnicze
W P R A K T Y C E

Toruń, 26–27 maja 2023 roku

Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego:

*dr hab. n. med. Jacek Wolf,
dr hab. n. med. Arkadiusz Niklas*

www.ntkonf.viamedica.pl



ORGANIZATOR



22-6319.001.011



VIII KONFERENCJA CZASOPISM

Forum Reumatologiczne

Edukacja

OFICJALNE CZASOPISMO EDUKACYJNE
POLSKIEGO TOWARZYSTWA
REUMATOLOGICZNEGO

Rheumatology

Forum

OFFICIAL JOURNAL
OF THE POLISH SOCIETY
OF RHEUMATOLOGY

GDYNIA, 16–17 CZERWCA 2023 ROKU

HOTEL MERCURE GDYNIA CENTRUM
ul. Armii Krajowej 22

EULAR
HOT NEWS 2023

Przewodniczący Komitetu Naukowego:
prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski

www.eular.viamedica.pl

ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY



tvmed

PARTNER



Konferencja jest skierowana tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).

22-6269.001.011